Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Plasmatische Hyperkoagulabilität, β_2-Mikroglobulin und C-reaktives Protein als mögliche Aktivitätsparameter bei malignen Lymphomen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Birgit Kleine-Hakenkamp
aus Fürstenberg

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0083

Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Plasmatische Hyperkoagulabilität, ß$_2$-Mikroglobulin und C-reaktives Protein als mögliche Aktivitätsparameter bei malignen Lymphomen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Birgit Kleine-Hakenkamp
aus Fürstenberg

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. P. Ostendorf
2. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Niethammer

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meinen Eltern

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. P. Ostendorf.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIALIEN	9
	1. Patienten	9
	2. Chemikalien	11
	3. Labormaterial und Geräte	12
III.	METHODEN	14
	1. Laboruntersuchungen	14
	2. Statistische Methoden	21
IV.	ERGEBNISSE	23
V.	DISKUSSION	57
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	76
VII.	ANHANG	77
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	82

I. EINLEITUNG

"La phlébité domine toute la pathologie". Dieser Satz Cruveilhiers (1842) ist aktueller denn je, da heute thromboembolische Erkrankungen in Mitteleuropa mit Abstand an der Spitze der Todesursachen stehen (1,2).

Bei einem chronologischen Studium zahlreicher Arbeiten läßt sich eine kontinuierliche Zunahme von venösen Thrombosen und Lungenembolien bis zum heutigen Zeitpunkt erkennen, die sowohl klinisch als auch autoptisch gesichert ist (3-8). So konnte Jorns (9) im Obduktionsgut des Frankfurter Pathologischen Institutes eine Zunahme venöser Thrombosen von 23,4% im Jahre 1950 auf 40,6% im Jahre 1971 feststellen. Gründe für diese steigende Thromboembolie frequenz sind u.a. in folgenden Tatsachen zu suchen :

1. Eine zunehmend verbesserte intensiv-medizinische Betreuung mit erweiterter Operationsindikation insbesondere bei alten Menschen und einer Verlängerung von zum Tode führenden Erkrankungen. So ist einerseits aus den Sterbetabellen eine deutliche Überalterung zu entnehmen, andererseits unumstritten, daß die Häufigkeit venöser Thrombosen jenseits des 40. Lebensjahres exponentiell mit dem Alter zunimmt (10,11).
2. Durch die Entwicklung objektiver Tests kann die Thromboembolie im Gegensatz zu früher besser dokumentiert werden. Neben Doppler-Ultrasonographie und der Impedanz-

Pletysmographie haben die Venographie und der ^{125} J-Fibrinogentest, die 90-95% ige Übereinstimmung zeigen, Bedeutung gewonnen. Ihre eindeutige Überlegenheit gegenüber der oft sehr inakkuraten und schwierigen klinischen Diagnose einer Thrombose zeigen u.a. Arbeiten von Kakkar (12). Danach sind 50% der gestellten klinischen Diagnosen sowohl in positiver wie auch negativer Befundrichtung falsch.

Aus der steigenden venösen Thromboseinzidenz ergibt sich die Notwendigkeit einer wirkungsvollen Prophylaxe. Physikalische Thromboseprophylaxe wie Kompressionsverbände, krankengymnastische Übungen und Frühmobilisation allein sind unzureichend oder zu aufwändig (13), während bei der medikamentösen Prophylaxe ein entscheidender Fortschritt mit der Einführung der heute weit verbreiteten Low-Dose-Heparin-Therapie gelungen zu sein scheint.

Vergleichende Untersuchungen bei postoperativem Patientengut zeigen eine eindeutig signifikantere Senkung der Thromboembolierate durch diese Therapie im Vergleich zu anderen medikamentösen Maßnahmen wie orale Antikoagulantien, Dextran und aggregationshemmende Substanzen (14-17).

Die Low-Dose-Heparin-Therapie scheint auch in der Inneren Medizin zunehmende Bedeutung zu erlangen. Sie ist jedoch nicht im gleichen Umfang wie für chirurgische Patienten untersucht und dokumentiert (18-20).

Analysiert man die Grundleiden venöser Thrombosen, so

konnte Schwarz (21) an 1350 Erwachsenenobduktionen des Jahres 1974 zeigen, daß bei einer Thromboembolie-frequenz von 40% Neoplasmen mit 41,7% vor Kreislauferkrankungen mit nur 22% als Grundleiden deutlich dominieren.

Diese hohe Tendenz zu Thrombosen bei Tumorpatienten beobachtete schon Trousseau im Jahre 1865 (22). Was ihm aus klinischer Erfahrung auffiel, ist inzwischen statistisch absolut gesichert und als Trousseau'sches Syndrom bekannt.

Thromboembolische Komplikationen sind bei Malignompatienten nach bakteriellen Infekten die zweithäufigste Todesursache (21,23). Berücksichtigt man, daß etwa 20% aller Menschen in Mitteleuropa an Malignomen versterben, so wird die Wichtigkeit der Syntropie von Thrombose und Neoplasma deutlich. Ambrus und Mitarbeiter (24) konnten dies in einer sehr exakten retrospektiven Studie über die Todesursachen von 486 Malignompatienten bestätigen : Thromboembolien waren mit 18% als unmittelbare Todesursache beteiligt.

Die Thrombosehäufigkeit bei Tumorpatienten liegt doppelt so hoch wie statistisch für andere Erkrankungen zu erwarten ist, wobei jedoch tumorspezifische Unterschiede zu berücksichtigen sind. Schon Sproul (25) beobachtete 1938 bei 4258 Autopsien eine vom Sitz des Primärtumors abhängige Thromboemboliefrequenz.

In vergleichenden Arbeiten wirken insbesondere Bronchial-

karzinome und Abdominalneoplasmen wie Pankreas- und Magenkarzinome thrombophilisierend (26-28). So werden thromboembolische Komplikationen beim Pankreaskarzinom in etwa 1/3 der Fälle beobachtet, wobei übereinstimmend eine Thrombosehäufigkeit von ca. 50% bei einem Tumorbefall von Pankreasschwanz oder - Corpus deutlich über der des Pankreas-Kopf-Karzinoms liegt (25,29,30).

Im Gegensatz zur gesicherten Syntropie von Tumor und Thrombose ist die Pathogenese der gehäuften Thromboseinzidenz bei Tumorpatienten umstritten.

Wie klinische und tierexperimentelle Beobachtungen zeigen, kommt dem dritten Faktor der Virchow'schen Trias, der Hyperkoagulabilität, in der Thrombogenese bei Tumorpatienten große Bedeutung zu. So fand Marx 1976 (31), daß bei allen Tumorpatienten eine Übergerinnbarkeit latent vorhanden ist und in 25% der Fälle auch laborchemisch erfaßbar ist; daß jedoch manifeste Makro- und Mikrothrombosen nur in einem kleineren Anteil der Fälle, hier 11%, im Sinne eines Eisbergphänomens auftreten.

Der genaue Mechanismus dieser malignominduzierten Übergerinnbarkeit ist Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen in den letzten zwei Jahrzehnten gewesen und noch nicht völlig geklärt.

1958 zeigte O'Meara (32-34) zuerst, daß menschliches Tumormaterial im Gegensatz zu nicht befallenem Organmaterial eine Gerinnung in Gegenwart von Ca-Ionen auslösen kann, eine Fähigkeit des Tumormaterials bzw. der

Tumorzellen selbst, die als thromboplastische Aktivität oder "procoagulant activity" bezeichnet wird.

Für eine Reihe von Tumorzellen ist deren thromboplastische Aktivität erwiesen (35-37). Es wird vermutet, daß zirkulierende Tumorzellen thromboplastisches Material freisetzen und eine Aktivierung des Gerinnungssystems, insbesondere eine direkte Aktivierung von F Xa, zur Folge haben.

Miller (38) postuliert, daß durch diesen erhöhten Verbrauch und Umsatz von Gerinnungsproteinen eine kompensatorische Überproduktion erfolgt und nachfolgend Gerinnungsinhibitoren ansteigen, um das hämostatische Gleichgewicht wiederherzustellen. Der häufige Ausgleich dieser beiden gegensätzlichen Kräfte bedingt eine nicht immer nachweisbare Übergerinnbarkeit bei Tumorpatienten.

Der Kontrollmechanismus jedoch ist auf ein höheres Niveau gesetzt. Die Balance zwischen den beiden oppositionellen Kräften ist unsicher und scheint leichter gestört zu werden. So reichen relativ geringe zusätzliche Risikofaktoren, die für sich alleine kaum Bedeutung haben, bei Tumorpatienten aus, um eine Kette von Reaktionen auszulösen, die zu klinisch manifester Thrombose führen (Wessler + Yin, 39). In diesem Sinne kommen Stasebedingungen als verstärkendem Mechanismus in der Thrombogenese - bei einer Hyperkoagulabilität der Tumorpatienten - eine zentrale Bedeutung zu, wie sie insbesondere bei diesem

Patientengut durch Immobilität und lange Krankenhausaufenthalte mit möglichen Operationen gegeben sind.

Herabgesetzte Perfusion, venöse Dilatation und ein Versagen der peripheren Pumpe bedingen eine Verlangsamung des Blutstromes und fördern über folgende Mechanismen die Thrombusbildung :

a) aktivierte Gerinnungsproteine erreichen kritische Konzentrationen im Bereich der Stase
b) der Einstrom von Plasmainhibitoren wird verzögert
c) die Clearance lokal vermehrter Gerinnungsproteine durch Leber und RES wird verzögert
d) gebildete Mikrothromben werden nicht mit dem Blutstrom abgeschwemmt.

Der in der Thrombogenese ebenfalls diskutierte dritte bedingende Faktor einer Endothelläsion dürfte lediglich für die arterielle Thrombose der entscheidende initiale Auslöser sein. Im Gegensatz zur venösen Thrombogenese ist die arterielle Thrombose durch einen isolierten Verbrauch von Plättchen gekennzeichnet, der durch die Interaktion von Thrombozyten und thrombogener Oberfläche (= Endothelläsion) bei hohen Scherkräften hervorgerufen wird. Plasmatische Gerinnungsvorgänge sind hier sekundär.

Diesen Vorstellungen entsprechen tierexperimentelle Untersuchungen von Stewart (40) zum pathogenetischen Ablauf der venösen Thrombose. Nach ihren Vorstellungen ist die Freisetzung gerinnungsaktiver Substanzen aus

Tumorzellen zwar oft zu gering, um eine tiefe Beinvenenthrombose allein erklären zu können. Wenn sich aber zusätzlich zu dieser Freisetzung eine lokale Stase entwickelt, kann es im Bereich des verminderten Blutflusses durch intrazelluläre Enzyme zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität mit nachfolgender Leukozyteninvasion in die Gefäßwand kommen. Diese provoziert eine Endothelseparation und Desquamation mit nachfolgender Freilegung von endothelialen Strukturen und konsekutiver Thrombose.

In diesem Sinn kommt dem Befund einer Hyperkoagulabilität bei Tumorpatienten im Zusammenhang mit begünstigenden Stasebedingungen große klinische Bedeutung zu.

Während diese Beziehungen von Tumor und Thrombose für lokalisierte Thrombosen bei Karzinomen (Bronchial-, Pankreas-, Magen- Ca.) bzw. DIC (z.B. APML) weitgehend gesichert ist, sind systematische Gerinnungsuntersuchungen bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und Morbus Hodgkin bisher nur unvollständig und lückenhaft durchgeführt (41-43). Die nachfolgende Studie versucht deswegen die Frage zu beantworten, ob bei malignen Lymphomen eine plasmatische Hyperkoagulabilität besteht und diese mit Tumormasse und Aktivität korreliert.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden :

1. Besteht laborchemisch das Bild einer Hyperkoagulabilität bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und Morbus Hodgkin?

2. Ist die Hyperkoagulabilität mit klinischem Stadium und/oder A- bzw. B-Symptomatik korreliert?
3. Besteht eine Korrelation zwischen Stadium bzw. A/B-Symptomatik mit möglichen Aktivitätsparametern andererseits?
4. Besteht eine Korrelation zwischen Aktivitätsparametern und Hyperkoagulabilität?

II. MATERIALIEN

1. Patienten

84 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen mit der Diagnose Morbus Hodgkin (M.H.) oder Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) wurden in die Studie aufgenommen.

Durch die beabsichtigten Tests und Untersuchungen bedingt, wurden Patienten mit folgenden Kriterien von der Studie ausgeschlossen:

1. Thrombozytenzahl < 100 000
2. Chemo- bzw. Strahlentherapie innerhalb der letzten 3 Wochen vor Blutentnahme
3. Einnahme von gerinnungsaktiven Medikamenten
4. Fieberhafter Infekt zur Zeit der Blutentnahme
5. Kreatinin > 1.0 mg/100 ml

In allen Fällen erfolgte ein komplettes klinisches und pathologisches Staging.

Die histologische Klassifizierung der Lymphogranulomatosen wurde nach Lukes und Mitarbeitern (44-46) durchgeführt, wonach vier Subtypen unterschieden werden:
a) lymphozytenreich, b) nodulär-sklerosierend, c) gemischtzellig, d) lymphozytenarm.

Die Non-Hodgkin-Lymphome wurden nach der Kiel-Klassifikation eingeteilt (47-51). Danach rechnet man zu den NHL

vom niedrigen Malignitätsgrad die lymphozytischen, lymphoplasmozytoiden, zentrozytischen und zentrozytisch-zentroblastischen Lymphome und zu den NHL vom hohen Malignitätsgrad die zentroblastischen, lymphoblastischen und immunoblastischen Lymphome.

Zur Feststellung der Krankheitsausbreitung wurde die klinische bzw. pathologisch-anatomische Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifizierung (52) vorgenommen. Hiernach werden vier Stadien unterschieden, denen jeweils die Bezeichnung A oder B angefügt wird, wenn Allgemeinsymptome fehlen bzw. vorhanden sind. Zu Allgemeinsymptomen werden gerechnet :

1. Nachtschweiß
2. Fieber > 38°C
3. Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten 6 Monaten

Aufgrund der für statistische Auswertungen zu geringen Patientenzahl in den einzelnen histologischen Untergruppen wurden für die Gesamtauswertung folgende Hauptgruppen aufgestellt :

1. Morbus Hodgkin (M.H.)
2. Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) a) niedrige Malignität (n.M.)
   b) hohe Malignität (h.M.)

Für unser Patientenmaterial ergab sich folgende Aufteilung:

	Gesamt	M.H.	NHL	NHL n.M.	NHL h.M.
n	84	40	44	25	19
A	63	26	37	23	14
B	21	14	7	2	5
I + II	23	14	9	3	6
III + IV	61	26	35	22	13

Tab. 1 : Verteilung der Patienten nach Histologie, A- bzw. B-Symptomatik und Tumorstadium

Zum Zeitpunkt der Blutentnahme befanden sich 8 Patienten in kompletter Remission, 35 Patienten waren bereits chemo- bzw. strahlentherapiert und kamen wegen Rezidiv zur klinischen Untersuchung. 38 Patienten waren unbehandelt.

2. Chemikalien

Äthanol absolut (Merck)

Owren's Veronal Puffer, ph 7,35 (Dade)

Natriumcitratlösung 3,8%

F VIII - Mangelplasma (Dade)

Calciumthromboplastin (Behring)

Aktiviertes Cephaloplastin (Dade)

Rinderthrombin (Dade)

Calciumchloridlösung 0,025 mol/1 (Behring)

Clotimmun-AHG-assoziiertes Protein (Behring)

Barbitalpuffer ph 8,6

Coomassie brilliant blue R (Hopkin & Williams)

Agarose 5g L (Behring)

Ampuva (Fresenius)

Paraffin-flüssig (Universitätsapotheke)

Frigen 113-TR-T (Hoechst)

Actin (Dade)

Essigsäure (Hedinger)

5,5-Diäthylbarbitursäure Na-Salz (Merck)

5,5-Diäthylbarbitursäure (Serva)

Abilgaard-Puffer

1% ige Celit-Lösung (Universitätsapotheke)

Glycin-Puffer ph 8,2 (Wellcome)

Latex-Suspension des Thrombo-Wellcotest (Wellcome)

Chromozym TH (Boehringer)

CRP-Standardserum (Behring)

Protein-Standard-Serum (Behring)

Plaxanlösung (Universitätsapotheke)

säurefreie stabile Elektrolytlösung (Isoton II-Coulter-Elektronics)

3. Labormaterial und Geräte

Thrombelastograph (Hellige)

Glasplatten 10x10 cm (Behring)

Gleichrichter mit Meßelektrodenpaar (Power Supply 70280 V.D.C.)

Elektrophoresekammer (Behring)

Stanzkanülen mit Teleskop-Absaugvorrichtung (Behring)

Stanzschablonen (Behring)

Horizontaltisch

Partigendispenser 5µl, 20µl (Behring)

Glaskapillaren für Dispenser 5µl, 20µl (Behring)

Universal-Aggregometer (Braun)

Eppendorf-Analog-Photometer (Eppendorf)

Biomatic Coagulometer 2000 (Sarstedt)

Latex-Platten (Wellcome)

Horizontalschüttler

Absaugnadel mit verstellbarem Anschlag

Wasserstrahl-Vakuum-Pumpe

Gammazähler für ^{125}J

Vibrations-Mischer

Wasserbad mit Thermostat

Coulter-Counter (Counter-Electronics)

III. METHODEN

1. Laboruntersuchungen

1.1. Gerinnungsuntersuchungen

Zum Nachweis bzw. Ausschluß einer Hyperkoagulabilität wurden folgende Laboruntersuchungen durchgeführt: Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombinzeit, Quick, Fibrinogen, FSP, Thrombinbildungstest, Spontane Plättchenaggregation, Euglobulin-Lyse-Zeit, Alkohol-Gel-Test, Normal-TEG, Celit-TEG, F VIII-funktionell (F VIII: COAG), F VIII-immunologisch (F VIII: RAG), AT III-amidolytisch, AT III-immunologisch.

a) Spontane Plättchenaggregation (n Breddin)

0,6 ml plättchenreiches Citratplasma wird in einer Scheibenküvette bei 37°C mit einer Geschwindigkeit von 20 U/Min. rotiert zur Feststellung einer spontanen Auslösung der Plättchenaggregation. Änderungen der optischen Dichte als Folge der Plättchenaggregation werden mit einem Schreiber aufgezeichnet. Bestimmung der Winkel α_1 und α_2, sowie der Reaktionszeit T_R.

b) F VIII: RAG (Elektroimmundiffusion n. Laurell 1966)

α) Herstellung von Agargel-Platten

1g Agarose L wird in 100 ml Barbitalpuffer (pH 8,6) erhitzt. Zugabe von 0,4 ml Clotimmun AHG - assoziiertem

Protein bei 56°C. 20 ml auf eine Glasplatte (10x10) ausgießen und erstarren lassen. Einstanzung von Auftragsstellen in die Gelschicht unter Benutzung von Stanzkanüle und Stanzschablone.

ß) Elektrophorese

Beschicken der Auftragsstellen mit je 5 µl Testplasma (1:1, 1:2) bzw. Standardplasma (1:1, 1:2, 1:4).

Elektrophoresebedingungen:

Ausgangsspannung am Gleichrichter: ca. 150 V

Feldstärke: ca. 2V/cm

Stromstärke: ca. 10 mA

Laufzeit: ca. 16 Stunden

ɣ) Auswertung

Nach Eintrocknung der Gelschicht Auswaschen gelöster Proteine in 0,9 %iger NaCl Lösung (2x20 Minuten). Endgültige Trocknung im warmen Luftstrom. Färbung mit Coomassie Brilliant Blue R (20 Min.). Stufenweises Auswaschen der Untergrundfärbung mit Entfärbelösung. Messung der Präzipitatlängen.

c) F VIII: COAG (n. Egebert 1961)

0,1 ml aktiviertes Cephaloplastin mit 0,1 ml F VIII-Mangelplasma und 0,1 ml Testplasma (1:5 mit Veronal-Puffer verdünnt) 2 Minuten bei 37°C inkubieren. Nach Zugabe von 0,1 ml Calciumchlorid Gerinnungszeitbestimmung mit dem Biomatic Coagulometer Sarstedt.

d) Thromboplastinzeit (n. Quick 1935)

0,1 ml plättchenarmes Citratplasma 30 Sekunden bei 37°C inkubieren. Nach Zugabe von 0,2 ml Calciumthromboplastin Gerinnungszeitbestimmung mit dem Biomatic Coagulometer Sarstedt.

e) Euglobulin-Lyse-Zeit

0,5 ml Testplasma mit 9 ml destilliertem Wasser mischen. Mit 1% iger Essigsäure den pH-Wert auf 5,3 einstellen. 30 Minuten im Kühlschrank (4°C) inkubieren. 5 Minuten bei 2000 Umdrehungen pro Minute zentrifugieren. Den Überstand abgießen und 0,5 ml Borat-Lösung zufügen. Im Wasserbad (37°C) Zugabe von 0,5 ml Calciumchlorid, wodurch es zur Gerinnung kommt. Die Zeit bis zur vollständigen Lyse des Gerinsels registrieren.

f) FSP, (Thrombo-Wellcotest)

50 µl Testserum (1:5 verdünnt mit Glycin-Puffer) mit 50 µl Latexsuspension auf einer Latex-Testplatte mischen. Testplatte 2 Minuten leicht schwenken.
Beurteilung der Agglutination: Ø (keine makroskopisch sichtbare Agglutination) + (makroskopisch deutlich sichtbare Agglutination). Bei positivem Testergebnis weitere Verdünnungen des Testserums (1:20, 1:40 ...) und Angabe der Verdünnung, die noch eben eine sichtbare Agglutination zeigt.

g) AT III amidolytisch (n. Abilgaard)

0,5 ml Testplasma mit 0,5 ml Frigen zur Entfettung versetzen, 1 Min. mischen und 2 Min. bei 1000 Umdrehungen pro Minute zentrifugieren. Überstand 1:50 mit Abilgaard-

Puffer verdünnen. 0,4 ml dieser Gebrauchsverdünnung 120 sec im Wasserbad inkubieren. 0,1 ml Test-Thrombin hinzufügen und 30 sec inkubieren. 0,3 ml Chromozym-TH hinzufügen und 30 Sekunden inkubieren. Mit 0,3 ml Eisessig die Reaktion stoppen.

Extinktionsmessung bei 405 nm Hg gegen einen Probenleerwert (0,4 ml Testplasma, 0,4 ml Aqua dest., 0,3 ml Eisessig).

Testprinzip :

Thrombin katalysiert die Freisetzung des gelben Produktes p-Nitroanilin (pNA) aus dem farblosen Substrat Chromozym-TH. Bei einem Überschuß von Thrombin ist das pro Minute freigesetzte pNA umgekehrt proportional zur AT III-Aktivität.

h) AT III immunologisch (n. Mancini 1965)

5 µl Testplasma (bzw. Protein-Standard-Plasma in den Verdünnungen 1:1, 1:2, 1:4) mittels eines Partigendispensers in die Auftragstellen der M-Partigen-AT III-Immundiffusionsplatte füllen. Nach 3 Tagen Diffusionszeit die Präzipitatdurchmesser mit einem Meßprojektor für Immunanalysen auf 0,1 mm genau ausmessen.

i) Äthanol-Gel-Test (n. Godal et al. 1966)

0,5 ml plättchenarmes Citratplasma mit 0,22 ml 50%igem Äthanol gut mischen. 10 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur. Weitere 10 Minuten Inkubation bei 37°C.

Beurteilung der Gelbildung : Ø (keine Gelbildung) + (Gelbildung am Boden des Röhrchens).

j) Thrombelastographie (n. Hartert 1951)

a) Normal-TEG

Photomechanische Aufzeichnung der Gerinnselbildung aus 0,3 ml Vollbut. Berechnung der R-Zeit, der K-Zeit und der Maximalen Amplitude (MA).

b) Celit-TEG

Photomechanische Aufzeichnung der Gerinnselbildung aus 0,3 ml Vollblut nach Zusatz von 0,03 ml 1%iger Celit-Lösung. Berechnung der CR-Zeit, der CK-Zeit und der Maximalen Amplitude (CMA).

k) Partielle Thromboplastinzeit, PTT (n. Bell und Alton 1954)

0,1 ml aktiviertes Cephaloplastin zusammen mit 0,1 ml Testplasma bei 37°C 240 Sekunden inkubieren. Nach Zugabe von 0,1 ml Calciumchlorid Gerinnungszeitbestimmung mit dem Biomatic Coagulometer Sarstedt.

l) Fibrinogen (n. Claus 1957)

0,2 ml Testplasma (1:10 mit Veronal-Puffer verdünnt) 2 Minuten bei 37°C inkubieren. Nach Zugabe von 0,1 ml Thrombinreagenz Gerinnungszeitbestimmung mit dem Biomatic Coagulometer Sarstedt.

m) Thrombinzeit (Quick 1935; modifiziert n. Bigg und Mac Farlane 1962)

0,1 ml Aqua dest. zusammen mit 0,1 ml plättchenarmem Citratplasma 30 Sekunden bei 37°C inkubieren. Nach Zugabe von 0,1 ml Test-Thrombin (1:10 verdünnt mit Aqua

dest.) Gerinnungszeitbestimmung mit dem Biomatic Coagulometer Sarstedt.

n) Thrombinbildungstest

Gebrauchslösung: 1 ml plättchenreiches Citratplasma mit 0,1 ml 0,5 m Calciumchloridlösung mischen und bei 37°C inkubieren.

6 Röhrchen mit jeweils 0,1 ml Fibrinogen bei 37°C inkubieren. Nach 4, 8, 12, 16, 20, 24 Minuten Zugabe von 0,1 ml der Gebrauchslösung. Gerinnungszeitbestimmung optisch mit Nachweis eines Fibrinnetzes.

1.2. Aktivitätsparameter

Als mögliche Marker für die Tumormasse und Tumoraktivität wurden folgende Bestimmungen durchgeführt:
BSG, LDH, C-reaktives Protein (CRP), d_2-Globulin, $ß_2$-Mikroglobulin ($ß_2$-M.).

a) C-reaktives Protein (CRP) immunologisch (n. Mancini 1965)

20 µl Testserum (bzw. CRP-Standard-Serum in den Verdünnungen 1:1, 1:2, 1:4) mittels eines Partigendispensers in die Auftragstellen der M-Partigen-CRP-Immundiffusionsplatte füllen.

Nach 5 Tagen Diffusionszeit die Präzipitatdurchmesser mit einem Meßprojektor für Immunanalysen auf 0,1 mm genau ausmessen.

b) $ß_2$-Mikroglobulin (Radioimmunassay)

100 µl Testserum mit 100 µl $ß_2$-Mikroglobulin, ^{125}J-Lösung

und 100 µl Sephadex-Anti-$ß_2$-Mikroglobulin-Komplex gut mischen. 3 Stunden auf einem Horizontalschüttler bei Raumtemperatur inkubieren. Mit NaCl waschen, 2 Minuten bei 2000 U zentrifugieren und den Überstand mit einer Absaugnadel absaugen (diesen Waschvorgang 3x wiederholen). Messen der von den Sephadex-Partikeln im Bodensatz gebundenen Radioaktivität mittels eines Gammazählers für ^{125}J. Sie variiert invers mit der Menge an unmarkiertem $ß_2$-Mikroglobulin, die in den Test- und Eichproben enthalten ist.

Testprinzip :

An spezielle Sephadex-Partikel sind Anti-$ß_2$-Mikroglobulin-Anti-körper gekoppelt. Zur Ermittlung der $ß_2$-Mikroglobulin-Konzentration in einer Testprobe wird bestimmt, in welchem Ausmaß das in ihr enthaltene $ß_2$-M. die Bindungsstellen am Anti-$ß_2$-Mikroglobulin des Immunsorbens für markiertes $ß_2$-M. blockiert, das dem Testansatz in konstanter Menge zugesetzt wird.

Die Kapazität der kompetetiven Blockierung wird dann mit derjenigen von Eichproben einer parallel laufenden Eichkurve verglichen, zu der Verdünnungen eines $ß_2$-Mikroglobulin-Standards mit bekanntem Gehalt eingesetzt wird.

c) α_2-Globuline

Acetatfolienelektrophorese, Photometrische Auswertung der Elektrophorese-Diagramme durch Integralbestimmung.

d) BSG

nach Westergreen.

Folgende Bestimmungen wurden sofort nach der Blutentnahme durchgeführt : Thrombelastographie, Euglobulin-Lyse-Zeit, Äthanol-Gel-Test, Thrombinzeit, Partielle Thromboplastinzeit, Quick, Fibrinogen, Thrombinbildungstest, Spontane Plättchenaggregation und die FSP-Bestimmung. Die Laborteste für F VIII-funktionell und immunologisch, AT III-amidolytisch und immunologisch, CRP und $ß_2$-Mikroglobulin wurden zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt. Hierfür wurde plättchenarmes Plasma bei -70°C eingefroren.

2. Statistische Methoden

2.1. Aspin-Welsch-Test

Zur Bestimmung von Signifikanzunterschieden der einzelnen Parameter gegenüber der Norm wurde der Aspin-Welsch-Test verwandt. Er stellt eine Abwandlung des t-Testes für unabhängige Stichproben dar.

2.2. Varianzanalyse

Zur Bestimmung von Signifikanzunterschieden innerhalb definierter Untergruppen wurde die Varianzanalyse verwandt. Als Signifikanzniveau wurde festgelegt :

$p < 0{,}05$: signifikant

$p < 0{,}01$: hoch signifikant

d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 5% bzw. 1%.

2.3. Mittlere Fehler des Mittels

Zur Überprüfung der Zuverlässigkeit der einzelnen Mittelwerte wurde der Vertrauensbereich des Mittelwertes (oder : Mittlere Fehler des Mittels) bestimmt. Dieser errechnet sich aus der Standardabweichung dividiert durch $\sqrt{n}$.

Formel : $$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

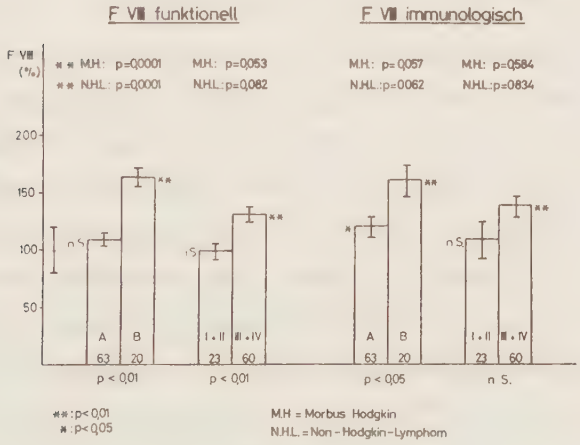
IV. Ergebnisse

1. Abweichungen der Aktivitäts- bzw. Gerinnungsparameter von der Norm und ihre Beziehung zu Tumoraktivität und Tumorstadium

1.1 GERINNUNGSPARAMETER

1.1.1. F VIII: COAG (Abb. 1)

33,7 % der Gesamtgruppe (n=84) zeigen eine signifikant erhöhte F VIII-Aktivität ($p<0,01$; Normaktivität: 60-140 %). Diese Tendenz ist bei Patienten mit NHL ($p<0,01$) stärker ausgeprägt als bei Patienten mit M.H. ($p<0,05$).



F VIII bei malignen Lymphomen

Abb. 1

Bei einer Aufschlüsselung der Gesamtgruppe nach A- bzw. B-Symptomatik, Tumorstadium und Histologie ist die

F VIII-Aktivität höher korrelliert mit B-Symptomatik als mit fortgeschrittenem Tumorstadium. So zeigt sich in 75 % der Patienten mit B-Symptomatik mit $\bar{x}$ = 163,3 % eine hoch signifikante F VIII Erhöhung ($p < 0,001$), woran insbesondere die NHL mit 100 % und einem F VIII-Mittelwert von 185,7 % beteiligt sind (M.H.: 61,5 %, $\bar{x}$ = 151,3 %). In den Tumorstadien III + IV ($\bar{x}$ = 130,6 %) ist der F VIII mit 40 % deutlich geringer erhöht als bei Patienten mit B-Symptomatik, obwohl auch bei fortgeschrittenem Stadium noch eine hoch signifikante Abweichung von der Norm besteht ($p < 0,001$). Die leichte F VIII-Erhöhung in 20,6 % der Patienten mit A-Symptomatik ($\bar{x}$ = 108,6 %) und 17,4 % in den Stadien I + II ($\bar{x}$ = 98,7 %) ist statistisch nicht signifikant.

Diese Unterschiede bezüglich A- bzw. B-Symptomatik und Tumorstadium werden durch das Ergebnis einer Varianzanalyse bestätigt: Patienten mit B-Symptomatik wie auch Patienten der Stadien III + IV zeigen signifikant höhere F VIII-Aktivitäten als bei A-Symptomatik bzw. den Stadien I + II ($p < 0,01$). Diese Signifikanzunterschiede zwischen A- und B-Symptomatik können in allen histologischen Gruppen (M.H., NHL, NHL-n.M., NHL-h.M.) festgestellt werden, während bei diesen Gruppen in den Stadien I + II vs. III + IV statistisch kein Unterschied verifiziert werden konnte.

1.1.2. F VIII: RAG (Abb. 1)

Immunologisch zeigen 37,3 % der Gesamtgruppe (n=84) einen

signifikant erhöhten F VIII:RAG ($p < 0{,}001$). Dieser signifikante Unterschied der Gesamtgruppe beruht auf einer F VIII-Erhöhung bei Patienten mit NHL in 40,9%, während Erhöhungen beim M.H. in 33,3% statistisch nicht verifizierbar sind.

Bei einem Vergleich der Gruppen mit A- und B-Symptomatik und den Tumorstadien ist eine F VIII-Erhöhung gegenüber der Norm in der Gruppe mit B-Symptomatik mit 55% stärker ausgeprägt als in den Tumorstadien III + IV mit 41,7% ($p < 0{,}01$). Die Patienten mit A-Symptomatik dagegen zeigen nur eine schwach signifikante F VIII-Erhöhung gegenüber der Norm in 37,1% ($p < 0{,}05$), während er mit einer durchschnittlichen Aktivität von 109,6% in den Stadien I + II statistisch nicht signifikant erhöht ist.

Mit einem Mittelwert von 161,3% liegt der F VIII in der Gruppe mit B-Symptomatik signifikant über dem bei A-Symptomatik mit 102,6% ($p < 0{,}05$). Hieran sind insbesondere NHL mit einer F VIII-Aktivität von 188,4% gegenüber 131,5% bei NHL mit A-Symptomatik beteiligt (M.H.-B : $\bar{x}$ = 146,6%, M.H.-A : $\bar{x}$ = 104,9%). Ein entsprechend signifikanter Unterschied in den Tumorstadien I + II vs. III + IV konnte statistisch nicht verifiziert werden.

1.1.3. Fibrinogen (Abb. 2)

Das Fibrinogen ist in 48,2% der Gesamtgruppe (n=84) hoch signifikant gegenüber der Norm (150-400 mg/100 ml) erhöht ($p < 0{,}001$).

FIBRINOGEN

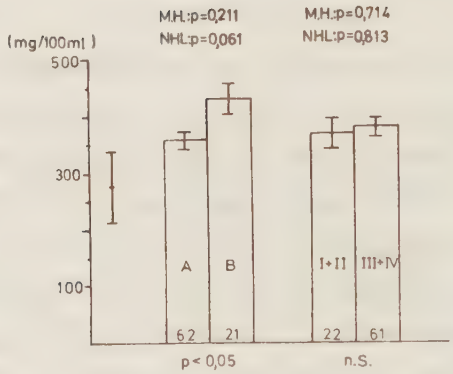


Abb. 2

Fibrinogen bei malignen Lymphomen

Eine Erhöhung des Fibrinogens ist stärker mit B-Symptomatik (71,4%) korreliert als mit fortgeschrittenem Tumorstadium (50,8%). Sowohl Patienten mit A-Symptomatik mit 40,3% als auch diejenigen in den Tumorstadien I + II mit 40,9% zeigen deutlich geringere Fibrinogenerhöhungen. Dennoch besteht für alle genannten Gruppen eine statistisch hohe Signifikanz gegenüber der Norm ($p < 0,001$).

Mit einem Mittelwert von 430,5 mg/100 ml liegen die Fibrinogenkonzentrationen bei B-Symptomatik signifikant über denen bei A-Symptomatik mit einem Mittelwert von 358,1 mg/100 ml ($p < 0,05$). Ein entsprechend signifikan-

ter Unterschied zwischen den Stadien I + II ($\bar{x}$ = 369,3 mg/100 ml) und den Stadien III + IV ($\bar{x}$ = 379,0 mg/100 ml) besteht nicht.

1.1.4. AT_III_-_funktionell_ (Abb. 3)

22,9% der Gesamtgruppe (n=84) zeigen eine erniedrigte AT III-Aktivität ($p < 0,05$, Norm : 80-120%), während sie in 2,4% erhöht ist.

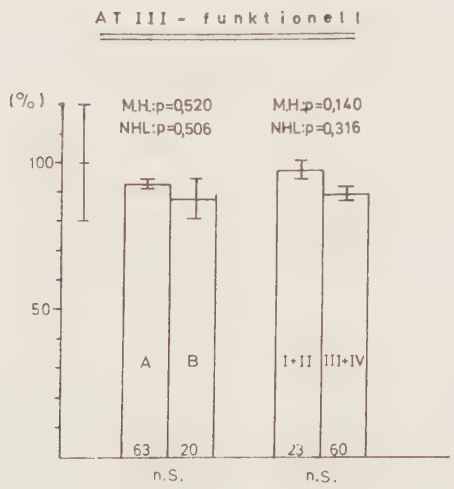


Abb. 3

AT III-funktionell bei malignen Lymphomen

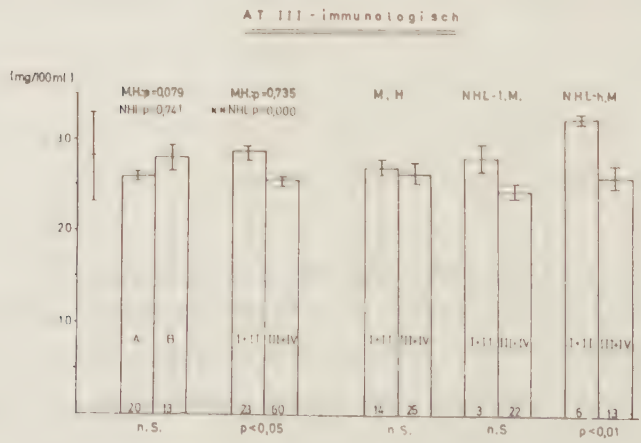
Die Gruppe der NHL weist eine geringgradig höhere AT III-Erniedrigung auf (25%) als die des M.H. (20,5%), die sich jeweils sowohl bei A- und B-Symptomatik als auch in den Tumorstadien beobachten läßt. Während die AT III-Aktivität bei Patienten mit B-Symptomatik (30%) wie auch

in den Tumorstadien III + IV (28,3%) statistisch signifikant am deutlichsten erniedrigt ist, läßt sich für die Stadien I + II (8,7%) eine entsprechend signifikante Erniedrigung gegenüber der Norm nicht verifizieren.

Bei einem Vergleich der AT III-Aktivität in den Gruppen A- vs. B-Symptomatik bzw. Stadium I + II vs. III + IV zeigen sich leichte jedoch statistisch nicht gesicherte Erniedrigungen bei B-Symptomatik und den Stadien III + IV.

1.1.5. AT_III_-_immunologisch_ (Abb. 4)

Das immunologisch bestimmte AT III ist in 16,9% der Gesamtgruppe (n=84) leicht signifikant gegenüber der Norm von 23-33 mg/100 ml erniedrigt ($p < 0,05$) und in 7,2% erhöht (nicht signifikant). Diese signifikante Erniedrigung ist auf die Gruppe der NHL zurückzuführen, da sie beim M.H. statistisch nicht belegt werden kann.



AT III-immunologisch bei malignen Lymphomen

Abb. 4

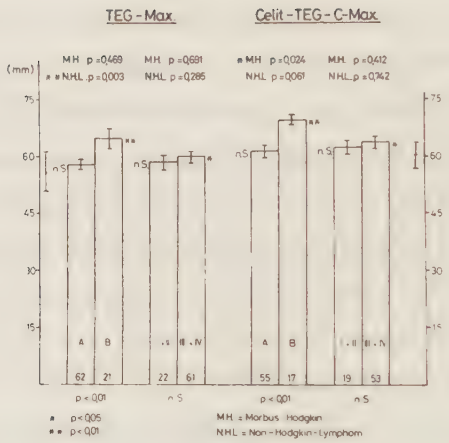
Mit einem Mittelwert von 25,5 mg/100 ml in den Tumorstadien III + IV liegt das AT III-imm. signifikant niedriger ($p < 0,05$) als in den Stadien I + II (28,4 mg/100 ml). Bei einer Aufgliederung der Stadien III + IV in die histologischen Gruppen zeigen insbesondere die NHL mit hoher Malignität einen hoch signifikanten Abfall der AT III-Aktivität gegenüber denen im Stadium I + II ($p < 0,01$), während bei der Gruppe der NHL mit niedriger Malignität und der des M.H. statistisch kein Abfall verifiziert werden konnte.

Ebenso zeigen sich keine Signifikanzunterschiede bei Patienten mit B-Symptomatik gegenüber denen mit A-Symptomatik.

1.1.6. TEG - Maximal - Amplitude (Abb. 5)

Das Thrombelastogramm der Gesamtgruppe (n=84) weist in 24,1% eine gegenüber Normalpersonen (45,2-67,4 mm) signifikant verbreiterte Maximal-Amplitude auf ($p < 0,05$).

Diese Tendenz ist stärker ausgeprägt bei Patienten mit B-Symptomatik als mit fortgeschrittenem Tumorstadium. So ist die Max.-Amplitude des Thrombelastogramms bei Patienten mit B-Symptomatik in 47,6% hoch signifikant verbreitert ($p < 0,001$), während die fortgeschrittenen Tumorstadien III + IV mit 27,9% Abweichung von der Norm nur eine schwache Signifikanz zeigen ($p < 0,05$). Bei A-Symptomatik konnte eine geringfügige Verbreiterung der Max.-Amplitude statistisch nicht verifiziert werden.



TEG-Maximal-Amplitude bei malignen Lymphomen

Abb. 5

Bei einem Vergleich der Max.-Amplitude bei Patienten mit A- bzw. B-Symptomatik zeigt sich eine signifikant höhere Amplitude bei Patienten mit B-Symptomatik ($p < 0,01$, B : $\bar{x}$ = 64,9 mm, A : $\bar{x}$ = 57,9 mm). Amplitudenunterschiede bei B-Symptomatik gegenüber A-Symptomatik finden sich insbesondere bei den NHL, während bei der Gruppe des M.H. eine Verbreiterung der Max.-Amplitude gegenüber der A-Symptomatik statistisch nicht verifiziert werden konnte. Bei einem entsprechenden Vergleich der Stadien I + II vs. III + IV konnte sowohl in der Gesamtgruppe wie in den histologischen Untergruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

1.1.7. Celit - TEG - Maximal - Amplitude (Abb. 5)

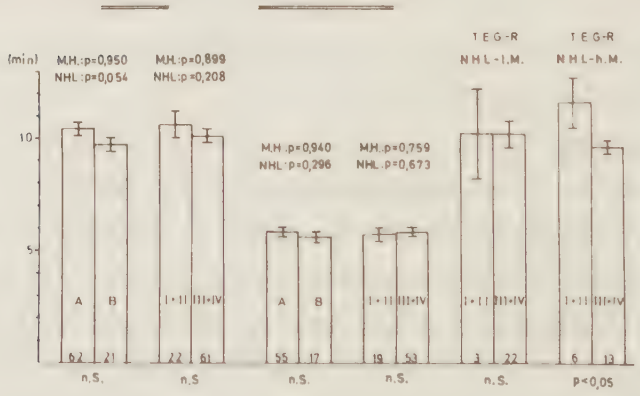
38,9% aller untersuchten Patienten zeigen in der celit-aktivierten Thrombelastographie eine gegenüber der Norm (53,4-67,4 mm) signifikant verbreiterte Maximal-Amplitude ($p < 0,05$).

Wie bei der Max.-Amplitude im nicht aktivierten Thrombelastogramm ist diese Verbreiterung bei Vorliegen einer B-Symptomatik am stärksten ausgeprägt. Hier zeigt sich in 58,8% eine signifikante Verbreiterung gegenüber der Norm ($p < 0,01$), woran insbesondere die NHL mit 66,7% beteiligt sind (M.H. : 54,5%). In den fortgeschrittenen Tumorstadien III + IV ist die celit-aktivierte Maximal-Amplitude mit 43,4% leicht signifikant verbreitert ($p < 0,05$), während bei Patienten mit A-Symptomatik und den Stadien I + II eine Verbreiterung statistisch nicht verifiziert werden kann.

Diese Unterschiede zwischen A- und B-Symptomatik einerseits und den Tumorstadien andererseits werden in einem statistischen Vergleich der Max.-Amplitudenwerte deutlich. Nur die TEG's bei B-Symptomatik zeigen mit einem Mittelwert von 69,6 mm gegenüber der Gruppe mit A-Symptomatik mit 61,4 mm signifikant höhere Max.-Amplituden ($p < 0,01$), wohingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Stadien I + II ($\bar{x}$ = 63,7 mm) und III + IV ($\bar{x}$ = 62,4 mm) verifiziert werden konnte.

1.1.8. TEG - R - Zeit (Abb. 6)

42,1% aller untersuchten Patienten (n=84) zeigen im Thrombelastogramm eine gegenüber der Norm (9,0-18,8 min.) signifikant verkürzte R-Zeit ($p<0,01$), die bei der Gruppe der NHL mit 25 % gegenüber der des M.H. mit 23,1% geringgradig stärker ausgeprägt ist. NHL mit hoher Malignität zeigen mit einer Verkürzung der R-Zeit in 42,9% die größten Abweichungen von der Norm. Insgesamt gesehen zeigen Patienten mit A- oder B-Symptomatik bzw. den Tumorstadien I + II oder III + IV eine gleichermaßen statistisch signifikante Verkürzung der R-Zeit gegenüber der Norm ($p<0,01$).



TEG-R-Zeit, Celit-TEG-R-Zeit bei malignen Lymphomen

Abb. 6

So kann auch bei einem Vergleich der R-Zeiten in diesen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied verifiziert werden. Lediglich die Gruppe der NHL mit hoher

Malignität in den Stadien III + IV zeigen mit einem Mittelwert von 9,6 min. eine leicht signifikant verkürzte R-Zeit gegenüber denen mit hoher Malignität in den Stadien I + II mit 11,6 min. ($p < 0,05$).

1.1.9. Celit - aktivierte R - Zeit (Abb. 6)

Im celit-aktivierten Thrombelastogramm ist die R-Zeit in 38,9% der Gesamtgruppe (n=84) statistisch hoch signifikant verkürzt ($p < 0,01$, Norm : 5,2-10,8 min.).

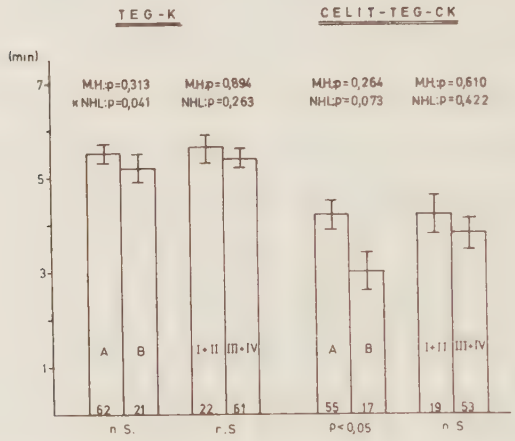
Der prozentuale Anteil der verkürzten R-Zeiten ist mit 40% bei Patienten mit A-Symptomatik und 47,4% in den Tumorstadien I + II stärker ausgeprägt als die sich entsprechenden Anteile von 35,3% bei B-Symptomatik und 35,8% in den Stadien III + IV. Wie bei der R-Zeit im nicht aktivierten Thrombelastogramm zeigen Patienten mit A- bzw. B-Symptomatik wie auch mit den unterschiedlichen Tumorstadien eine gleichermaßen statistisch signifikante Verkürzung der R-Zeit gegenüber der Norm, die jedoch bei der celit-aktivierten R-Zeit stärker ausgeprägt ist.

So können leichte Verkürzungen der R-Zeit bei B-Symptomatik und in den Stadien III + IV gegenüber Patienten mit A-Symptomatik bzw. den Stadien I + II statistisch nicht verifiziert werden.

1.1.10. TEG - K - Zeit (Abb. 7)

Bei einem Normbereich von 3,3-9,9 min. zeigen 9,6% der

untersuchten Gesamtgruppe (n=84) eine verkürzte K-Zeit ($p < 0,01$).



TEG-K-Zeit, Celit-TEG-K-Zeit bei malignen Lymphomen

Abb. 7

Mit 9,7% bzw. 9,5% ist die Abweichung von der Norm kaum unterschiedlich bei A- bzw. B-Symptomatik. Dagegen ist die K-Zeit in den Stadien III + IV mit 11,5% deutlicher gegenüber der Norm verkürzt als in den Stadien I + II mit 4,5%.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen A- und B-Symptomatik bzw. unter den Tumorstadien konnten nicht verifiziert werden. Lediglich bei der Gruppe der NHL mit B-Symptomatik ist die K-Zeit mit einem Mittelwert von 4,7 min. statistisch schwach signifikant kürzer als bei der entsprechenden A-Symptomatik mit 5,9 min. ($p < 0,05$).

1.1.11. Celit - aktivierte K - Zeit (Abb. 7)

16,7% der untersuchten Gesamtgruppe (n=84) zeigen im celit-aktivierten Thrombelastogramm eine schwach signifikant verkürzte K-Zeit ($p < 0,05$; Normbereich : 2,2-4,4 min.).

Diese Verkürzung ist bei Patienten mit B-Symptomatik stärker ausgeprägt als mit fortgeschrittenem Tumorstadium. So zeigen 23,5% der Patienten mit B-Symptomatik ($\bar{x}$ = 3,0 min.) eine signifikant kürzere K-Zeit gegenüber denen mit A-Symptomatik ($\bar{x}$ = 4,2 min.) mit 14,5% ($p < 0,05$), woran insbesondere NHL mit B-Symptomatik beteiligt sind (in 33,3% eine verkürzte K-Zeit). Ein entsprechend signifikanter Unterschied in den Tumorstadien III + IV gegenüber den Stadien I + II konnte statistisch nicht belegt werden.

1.1.12. FSP

In der Gesamtgruppe der 84 untersuchten Patienten sind FSP in 38,6% gegenüber dem Normbereich (10 µg/ml) erhöht. Für die Gesamtgruppe ist diese Differenz aber statistisch nicht signifikant. Demgegenüber zeigen Patienten mit B-Symptomatik in 47,6% mit einem Mittelwert von 16,6 µg/ml eine hoch signifikante Erhöhung ($p < 0,01$), während sich die FSP bei A-Symptomatik ($\bar{x}$ = 7,7 µg/ml) sowie den Tumorstadien I + II ($\bar{x}$ = 4,5 µg/ml) gegenüber der Norm statistisch nicht signifikant unterscheiden. Die Korrelation erhöhter FSP-Werte mit den fortgeschrit-

tenen Tumorstadien III + IV ($\bar{x}$ = 11,8 µg/ml) ist mit $p < 0,05$ geringer ausgeprägt als in der B-Symptomatik.

Unterschiede zwischen A- bzw. B-Symptomatik sowie zwischen den Stadien I + II bzw. III + IV können auch in histologischen Untergruppen statistisch nicht verifiziert werden.

1.1.13. Euglobulin-Lyse-Zeit (ELZ)

Bei einem Normbereich von 2-6 Stunden ist die ELZ in 13% der Gesamtgruppe (n=84) signifikant verkürzt ($p < 0,01$). An dieser Verkürzung der ELZ sind NHL mit 15,9% stärker beteiligt als die Gruppe des M.H. mit 10%, wobei diejenigen mit hoher Malignität eine prozentual stärkere Verkürzung aufweisen (21,1%) als diejenigen mit niedriger Malignität (12%).

Bei einem Vergleich von A- und B-Symptomatik sowie den unterschiedlichen Tumorstadien unter Einschluß der histologischen Subgruppen zeigen Patienten mit NHL und B-Symptomatik die stärkste Verkürzung der ELZ (28,6%); allerdings auch bei diesem Wert ohne statistische Signifikanz.

1.1.14. Spontane Plättchenaggregation (n. Breddin)

32,5% der Gesamtgruppe (n=84) zeigen eine positive spontane Plättchenaggregation ($\alpha_2 > 60^{\circ}$), wobei Patienten mit NHL sowohl in der Gesamtheit wie auch in den Untergruppen (Tumoraktivität, Tumorstadium) einen geringeren Anteil positiver spontaner Plättchenaggregation aufweisen als die Gruppe mit M.H..

1.1.15. Alkohol - Gel - Test

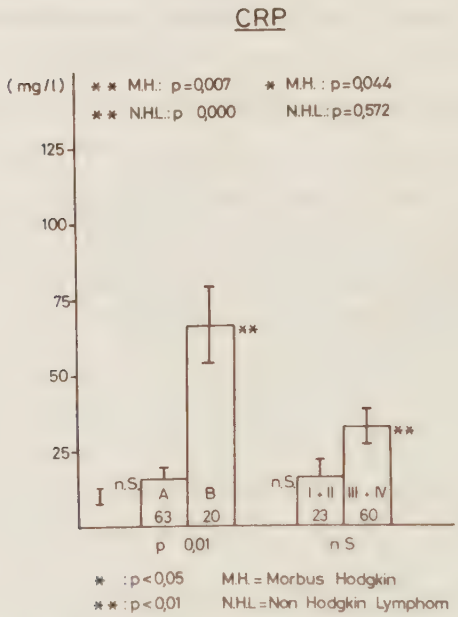
Der Alkohol-Gel-Test ist in 18,1% der Gesamtgruppe (n=84) positiv. Hieran sind insbesondere Patienten mit NHL hoher Malignität beteiligt (26,3%), während diejenigen mit NHL niedriger Malignität nur in 8% ein positives Ergebnis zeigen. Bei einem Vergleich von A- bzw. B-Symptomatik und zwischen den Tumorstadien sowie der histologischen Gruppen ist ein positiver Alkohol-Gel-Test am häufigsten mit der Gruppe der NHL und B-Symptomatik korreliert (42,8%).

1.2. Aktivitätsparameter

1.2.1. CRP (Abb. 8)

Bei dem hoch angesetzten Normgrenzwert von 20 mg/100 ml ist das C-reaktive Protein (CRP) in 37,5% der Gesamtgruppe (n=84) mit einem Mittelwert von 28,2 mg/100 ml hoch signifikant erhöht ($p < 0,01$). Diese Tendenz ist bei der Gruppe des M.H. (n=39) mit einer Erhöhung des CRP in 46,2% ($\bar{x}$ = 34,1 mg/100 ml) stärker ausgeprägt als bei des der NHL (n=44), die mit einem Mittelwert von 23 mg/100 ml nur eine schwach signifikante Erhöhung gegenüber der Norm aufweisen ($p < 0,05$). Bei einer Aufschlüsselung der Patienten mit NHL zeigen NHL hoher Malignität mit 32,9 mg/100 ml deutlich höhere CRP-Werte

als diejenigen mit niedriger Malignität ($\bar{x}$ = 25,8 mg/100 ml).



CRP bei malignen Lymphomen

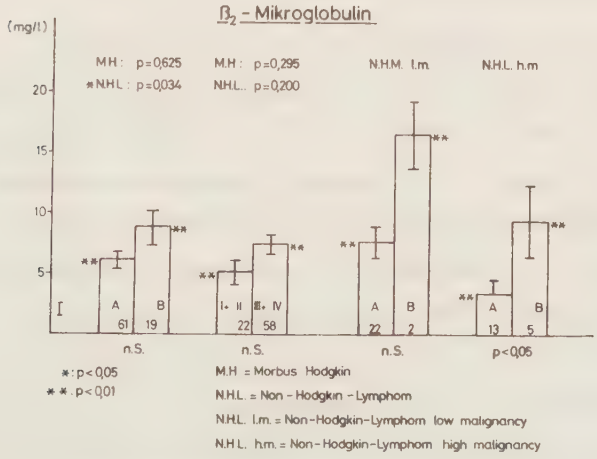
Abb. 8

Erhöhte CRP-Werte korrelieren stärker mit B-Symptomatik und NHL als mit fortgeschrittenem Tumorstadium. So ist das CRP bei Patienten mit B-Symptomatik in 70% erhöht ($\bar{x}$ = 66,7 mg/100 ml), woran insbesondere NHL mit 85,7% und einem Mittelwert von 81,2 mg/100 ml ($p < 0,001$) beteiligt sind gegenüber 69,2% bei Patienten mit M.H. ($\bar{x}$ = 58,8 mg/100 ml). Die fortgeschrittenen Tumorstadien zeigen mit 41,7% eine deutlich geringere CRP-Erhöhung ($\bar{x}$ = 32,8 mg/100 ml) als bei B-Symptomatik. Sowohl bei A-Symptomatik wie in den Stadien I + II ist das CRP statistisch nicht signifikant gegenüber der Norm erhöht.

Mit einem Mittelwert von 66,7 mg/100 ml zeigen Patienten mit B-Symptomatik ein deutlich höheres CRP als mit A-Symptomatik ($\bar{x}$ = 15,9 mg/100 ml; $p < 0,01$), was sich in allen histologischen Gruppen verfolgen läßt. Dagegen lassen sich erhöhte CRP-Werte in den Tumorstadien III + IV gegenüber den Stadien I + II weder für die Gesamtgruppe noch die histologischen Subgruppen statistisch verifizieren.

1.2.2. $ß_2$-Mikroglobulin (Abb. 9 und 10)

Die Normalwerte des $ß_2$-Mikroglobulins ($ß_2$-M.) liegen zwischen 0,9-2,4 µg/ml. Höheres Alter ist mit höheren $ß_2$-M.-Werten korreliert. Daher wurde unter Berücksichtigung der z.T. älteren Patientengruppe in dieser Studie ein höherer Normgrenzwert von 3,0 µg/ml festgelegt.



$ß_2$-Mikroglobulin bei malignen Lymphomen

Abb. 9

Das β_2-M. ist in der Gesamtgruppe wie auch in allen histologischen Subgruppen sowohl bei A- bzw. B-Symptomatik als auch in den Tumorstadien I + II bzw. III + IV gegenüber der Norm hoch signifikant erhöht. 58,2 % der Gesamtgruppe (n=84) zeigen mit einem Mittelwert von 6,9 µg/ml deutlich erhöhte β_2-M.-Werte ($p < 0,0001$).
Bei einem Vergleich der NHL mit der Gruppe des M.H. zeigt sich bei einem identischen Mittelwert von 6,9 µg/ml eine gleichermaßen signifikante Abweichung von der Norm.

NHL-n.M. zeigen mit 58,3 % eine höhere Abweichung des β_2-M. ($\bar{x}$ = 8,3 µg/ml) als NHL-h.M. mit 44 % ($\bar{x}$ = 5,0 µg/ml). Für die richtige Beurteilung dieser Ergebnisse ist aber von Bedeutung, daß Patienten mit NHL-n.M. in dieser Studie häufiger höhere Tumorstadien aufweisen als Patienten mit NHL-h.M.

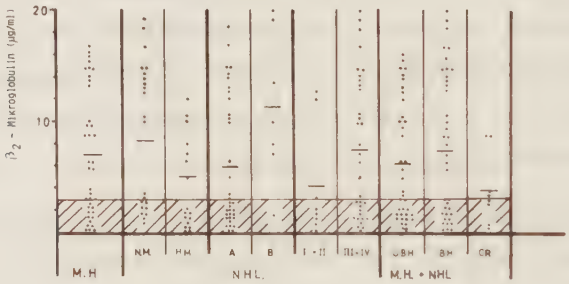
Bei einer Aufschlüsselung der Gesamtgruppe nach A- bzw. B-Symptomatik sowie Tumorstadium zeigen sich höhere Korrelationen mit einer B-Symptomatik und fortgeschrittenem Tumorstadium. So ist das β_2-M. in 83 % bei Patienten mit B-Symptomatik und einem Mittelwert von 8,9 µg/ml hoch signifikant gegenüber der Norm erhöht ($p < 0,001$). Hieran sind insbesondere die NHL mit 85,7 % und $\bar{x}$ = 11,4 µg/ml beteiligt (M.H.: 81,8 %, $\bar{x}$ = 7,6 µg/ml). Mit 50,8 % zeigen Patienten mit A-Symptomatik (n=61) deutlich eine prozentual geringere β_2-M.-Erhöhung auf ($\bar{x}$ = 6,2 µg/ml) als Patienten mit B-Symptomatik, die sich auch in allen

Histologiesubgruppen beobachten läßt. So liegt das $ß_2$-M. bei NHL mit A-Symptomatik mit einem Mittelwert von 5,9 µg/ml niedriger als bei der entsprechenden B-Symptomatik mit 11,4 µg/ml. Bei Patienten mit M.H. sind diese Unterschiede bzgl. A- bzw. B-Symptomatik weniger stark ausgeprägt : M.H.-A : $\bar{x}$ = 6,6 µg/ml; M.H.-B : $\bar{x}$ = 7,6 µg/ml.

Entsprechende Unterschiede der $ß_2$-M.-Werte lassen sich in den Tumorstadien I + II bzw. III + IV beobachten; jedoch auf einem niedrigeren Niveau. So zeigen die fortgeschrittenen Tumorstadien III + IV mit 58,6% eine prozentual geringere $ß_2$-M.-Erhöhung ($\bar{x}$ = 7,5 µg/ml) gegenüber der Norm als die Tumorstadien I + II mit einem Mittelwert von 5,2 µg/ml. Auch für die Histologieuntergruppen gelten entsprechende Unterschiede in den Tumorstadien. Patienten mit NHL im Stadium III + IV zeigen zwar mit 7,5 µg/ml ein deutlich geringeres $ß_2$-M. als NHL mit B-Symptomatik ($\bar{x}$ = 11,4 µg/ml), liegen aber eindeutig über NHL mit Stadium I + II ($\bar{x}$ = 4,3 µg/ml).

Bei dieser Aufschlüsselung nach A- bzw. B-Symptomatik sowie Tumorstadium muß zur eindeutigen Bewertung dieser Ergebnisse berücksichtigt werden, daß viele Patienten mit A-Symptomatik ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufweisen. Vergleicht man dagegen Patienten mit A-Symptomatik bzgl. der beiden Tumorstadien I + II und III + IV bzw. Patienten mit gleichem Tumorstadium bzgl. A- und B-Symptomatik, so zeigt sich deutlich, daß hohe $ß_2$-M.-

Werte bei NHL stärker mit B-Symptomatik, beim M.H. jedoch deutlich mit fortgeschrittenem Tumorstadium korrelieren.



β_2 - Mikroglobulin bei lymphoproliferativen Erkrankungen

M.H. = Morbus Hodgkin
N.H.L. = Non Hodgkin Lymphome
N.M. = Niedrige Malignität
H.M. = Hohe Malignität
UBH = Unbehandelt
BH = Behandelt
CR = Komplette Remissionen

Abb. 10

So zeigen z.B. Patienten mit NHL-h.M. im Tumorstadium III + IV und A-Symptomatik ein β_2-M. von 3,3 µg/ml gegenüber einem β_2-M. von 9,3 µg/ml bei entsprechenden Patienten mit B-Symptomatik. Patienten mit den niedrigen Tumorstadien I + II und A-Symptomatik unterscheiden sich mit einem β_2-M.-Mittelwert von 3,4 µg/ml nur unwesentlich von den hohen Tumorstadien mit A-Symptomatik ($\bar{x}$ = 3,3 µg/ml).

Obwohl Patienten mit B-Symptomatik bzw. den Tumorstadien III + IV höhere Abweichungen gegenüber der Norm zeigen als diejenigen mit A-Symptomatik bzw. den Tumorstadien I + II, kann wegen der Überlappungen von Tumorstadien, Tumoraktivität und Malignitätsgrad kein signifikanter

Unterschied bei einem Vergleich der verschiedenen Gruppen untereinander verifiziert werden. Lediglich Patienten mit NHL und B-Symptomatik zeigen mit 11,4 µg/ml gegenüber 5,8 µg/ml bei Patienten mit A-Symptomatik signifikant höhere $ß_2$-M.-Werte ($p < 0,05$). Diese Signifikanz beruht vornehmlich auf der Gruppe der NHL mit hoher Malignität.

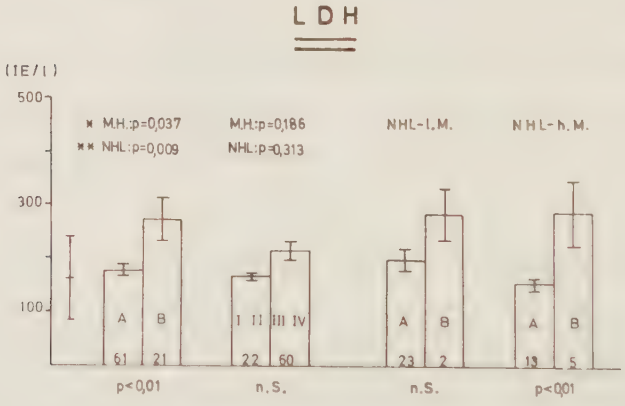
Unbehandelte Patienten (n=38) zeigen mit 6,2 µg/ml ein geringgradig niedrigeres $ß_2$-M. als behandelte Patienten (n=43) mit 7,3 µg/ml (nicht signifikant). Betrachtet man aber Patienten in kompletter Remission gesondert (n=8), zeigt diese Gruppe mit 3,82 µg/ml ein $ß_2$-M., das sich statistisch nicht signifikant von der Norm unterscheidet.

1.2.3. LDH (Abb. 11)

In 14,6% der Gesamtgruppe (n=84) ist die LDH signifikant gegenüber der Norm (80-240 mg/100 ml) verändert ($p < 0,05$). Diese Erhöhung ist bei NHL mit 18,6% deutlicher als bei M.H. mit 10,3%.

Ein Vergleich der LDH-Werte bei A- bzw. B-Symptomatik, den Tumorstadien sowie den histologischen Subgruppen zeigt die höchsten Abweichungen von der Norm bei Patienten mit NHL und B-Symptomatik. So ist die LDH bei Patienten mit B-Symptomatik in 33% erhöht ($\bar{x}$ = 273,3 mg/100 ml), woran die Gruppe der NHL mit 57,1% und einem Mittelwert von 287,3 mg/100 ml wesentlich stärker be-

teiligt sind ($p<0,001$) als die des M.H. (21,4%, $\bar{x}$ = 266,3 mg/100 ml, $p<0,05$). Die fortgeschrittenen Tumorstadien III + IV zeigen mit 20% eine noch signifikante ($p<0,01$), jedoch geringer erhöhte LDH als die B-Symptomatik. Dagegen liegen im Stadium I + II (n=22) alle LDH-Werte im Normbereich und in der A-Symptomatik kann eine Abweichung von 8,2% statistisch nicht verifiziert werden.



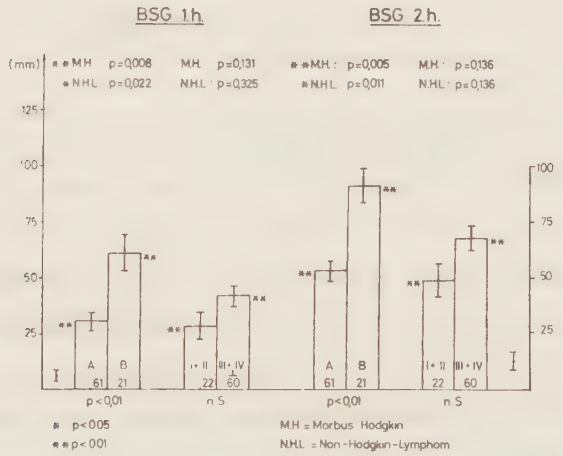
LDH bei malignen Lymphomen
Abb. 11

Entsprechend ist die LDH mit 273,3 mg/100 ml bei Patienten mit B-Symptomatik signifikant ($p<0,01$) gegenüber denen mit A-Symptomatik mit 177,8 mg/100 ml erhöht, wobei deutliche Signifikanzunterschiede in den Histologiegruppen bestehen. Geringgradig signifikante LDH-Erhöhungen der Gruppe des M.H. mit B-Symptomatik ($p<0,05$) stehen einer hohen Signifikanz bei NHL mit B-Symptomatik

($p < 0,01$) gegenüber der entsprechenden A-Symptomatik entgegen. Eine statistisch signifikant erhöhte LDH in den Stadien III + IV vs. I + II konnte nicht verifiziert werden.

1.2.4. BSG (Abb. 12)

Die BSG ist in 76,8 % der Gesamtgruppe (n=84) mit einem Mittelwert von 38,5/62,9 mm hoch signifikant gegenüber der Norm (1.h:<10 mm, 2.h:<20 mm) erhöht ($p < 0,0001$).



BSG bei malignen Lymphomen

Abb. 12

Bei einer Aufteilung der Gesamtgruppe nach A- und B-Symptomatik bzw. Tumorstadium zeigen alle Patienten mit B-Symptomatik erhöhte BSG-Werte ($\bar{x}$ = 61,1/91,3 mm), während die Stadien III + IV mit 83,3 % ($\bar{x}$ = 42,2/68,0 mm) deutlich darunter liegen. Bei A-Symptomatik mit 68,9 %

($\bar{x}$ = 30,8/53,1 mm) und den Stadien I + II mit 59,1% ($\bar{x}$ = 28,5/45,9 mm) ist die BSG weniger stark erhöht; jedoch läßt sich auch hier noch eine statistisch hoch signifikante Abweichung von der Norm belegen ($p < 0,001$).

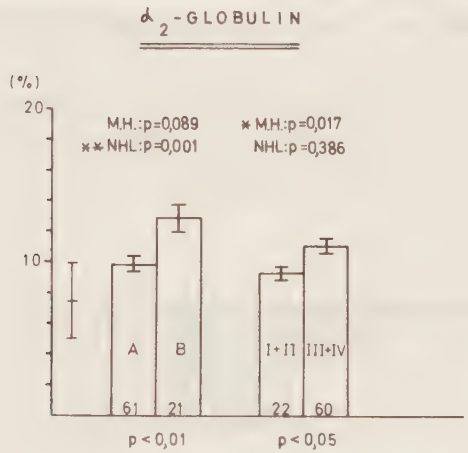
Mit einem Mittelwert von 61,1/91,3 mm zeigen Patienten mit B-Symptomatik deutlich höhere BSG-Werte als bei A-Symptomatik mit 30,8/53,1 mm ($p < 0,0001$). Diese statistisch hoch signifikanten Unterschiede gelten auch für alle histologischen Gruppen mit B-Symptomatik ($p < 0,001$). Entsprechende Erhöhungen der BSG in den Stadien III + IV gegenüber den Stadien I + II lassen sich statistisch nicht belegen.

1.2.5. α_2-Globuline (Abb. 13)

α_2-Globuline sind in 47,6% der Gesamtgruppe (n=84, $\bar{x}$ = 10,6%) gegenüber der Norm (4,5-10,0%) signifikant erhöht ($p < 0,01$). Patienten mit NHL hoher Malignität (44,4%) zeigen eine deutlichere Erhöhung als NHL mit niedriger Malignität (36%).

Ein Vergleich der A- mit B-Symptomatik und zwischen den 2 Gruppen I + II bzw. III + IV zeigt die stärksten α_2-Globulin-Erhöhungen bei B-Symptomatik mit 71,4% und einem Mittelwert von 12,9%, wobei die NHL mit 85,7% und der M.H. mit 64,3% beteiligt sind. Bei A-Symptomatik (39,3%) wie auch in den Tumorstadien I + II (31,8%) und III + IV (53,3%) ist das α_2-Globulin geringer erhöht als bei B-Symptomatik, obwohl auch hier noch signifikante

Unterschiede bzgl. des Normbereiches bestehen ($p<0,01$).



α_2-Globuline bei malignen Lymphomen

Abb. 13

Mit einem Mittelwert von 12,9% weist das α_2-Globulin bei Patienten mit B-Symptomatik signifikant höhere Werte auf als bei A-Symptomatik mit 9,8% ($p<0,01$). Ein entsprechend signifikanter Unterschied läßt sich auch für die Stadien III + IV ($\bar{x}$ = 11,1%) gegenüber den Stadien I + II ($\bar{x}$ = 9,3%) feststellen, der jedoch mit $p<0,05$ schwächer ausgeprägt ist.

ZUSAMMENFASSUNG VON AKTIVITÄTS- UND GERINNUNGSPARAMETERN MIT SIGNIFIKANTEM UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN A VS. B EINERSEITS SOWIE I + II VS. III + IV ANDERERSEITS (Abb. 14)

In Abbildung 14 sind die Aktivitäts- und Gerinnungsparameter zusammengestellt, die signifikant im Vergleich der Gruppen A vs. B bzw. I/II vs. III/IV verändert sind.

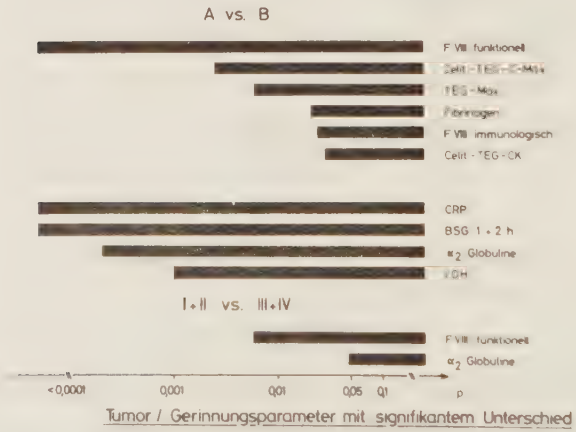


Abb. 14

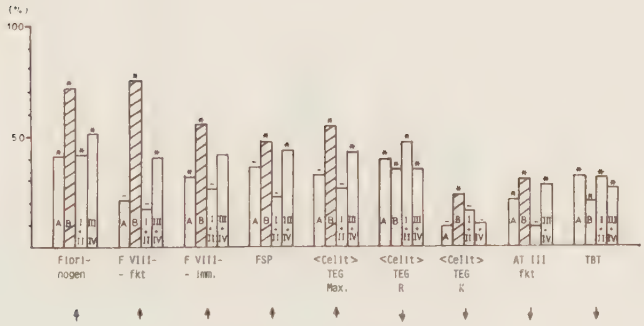
Folgende Gerinnungsparameter zeigen signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen mit A- bzw. B-Symptomatik: Fibrinogen, F VIII: COAG, F VIII: RAG, TEG-Maximal-Amplitude, Celit-TEG-K-Zeit, Celit-TEG-Maximal-Amplitude. Beim Tumorstadium I/II gegenüber den Stadien III/IV besteht lediglich bei dem F VIII: COAG ein Signifikanzunterschied. Alle getesteten Aktivitätsparameter > mit Ausnahme des β_2-Mikroglobulins

(CRP, LDH, BSG, α_2-Globuline) zeigen hoch signifikante Erhöhungen bei Patienten mit B-Symptomatik gegenüber denen mit A-Symptomatik ($p<0,001$). Bei einem Vergleich der Aktivitätsparameter zwischen den Stadien I + II vs. III + IV ist nur das α_2-Globulin in den Stadien III + IV schwach signifikant gegenüber den Stadien I + II erhöht ($p<0,05$).

.4. ZUSAMMENFASSUNG DER PROZENTUALEN ABWEICHUNG DER AKTIVITÄTS- UND GERINNUNGSPARAMETER VON DER NORM (Abb. 15 und 16)

.4.1. Gerinnungsparameter (Abb. 15)

In Abb. 15 ist die prozentuale Abweichung der Gerinnungs-



Prozentuale Abweichung Gerinnungsparameter von der Norm

* = signifikant
\- = nicht signifikant
FSP = Fibrinspaltprodukte
TBT = Thrombinbildungstest

Abb. 15

parameter von der Norm getrennt nach A- und B-Symptomatik sowie den zwei Tumorstadiumgruppen zusammengestellt. Folgende Gerinnungsparameter zeigen bei Vorliegen einer B-Symptomatik die stärkste prozentuale Abweichung von der Norm: Fibrinogen, F VIII: COAG, F VIII: RAG, Celit-TEG-Maximal-Amplitude, FSP und AT III-funktionell. Alle diese Parameter zeigen sowohl bei B-Symptomatik als auch in den Stadien III/IV eine statistisch signifikante Abweichung von der Norm, wobei im Vergleich zur A-Symptomatik und den Stadien I/II die entsprechend erwähnten Unterschiede bestehen.

1.4.2. Tumorparameter (Abb. 16)

Abbildung 16 zeigt eine Zusammenstellung der prozentualen Abweichung aller Aktivitätsparameter von der Norm.

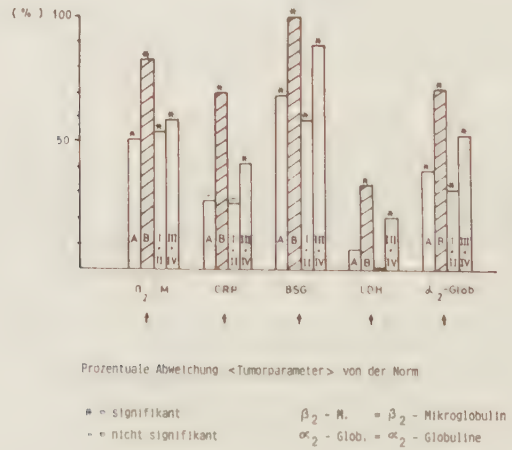


Abb. 16

Alle untersuchten Aktivitätsparameter ($ß_2$-Mikroglobulin, CRP, LDH, BSG, $α_2$-Globuline) zeigen bei Patienten mit B-Symptomatik die höchsten prozentualen Abweichungen von der Norm.

1.4.3. Gerinnungsparameter und Aktivitätsparameter (Abb. 17)

In Abb. 17 ist die prozentuale Abweichung der Gerinnungs- und Aktivitätsparameter von der Norm zusammengestellt.

	M. H. (40)	N. H. L. (44)	
		N. M. (25)	H. M. (19)
TEG	23,1 % ++	21,3 % ++	8,8 % +
< Celit > TEG	33,3 % ++	30,3 % ++	27,4 % +
TBT	30,0 % ++	28,0 % +	21,1 % ++
Fibrinogen	56,4 % ++	44,0 % ++	36,8 % ++
FSP	41,0 % +	32,0 % -	42,1 % -
ELT	10,0 % ++	12,0 % ++	21,1 % ++
AT III - fkt	20,5 % +	28,0 % +	21,1 % -
AT III - imm.	12,8 % -	28,0 % ++	10,5 % -
F VIII - fkt	33,3 % +	42,1 % ++	28,0 % ++
F VIII - imm.	33,3 % -	44,0 % ++	36,8 % ++
Spont. - Aggr.	40,5 % +	25,0 % -	26,3 % -
$ß_2$ - M.	64,9 % ++	58,3 % ++	44,4 % ++
CRP	46,2 % ++	28,0 % +	31,6 % +
$α_2$ - Glob.	56,4 % ++	36,0 % ++	44,4 % ++
LDH	10,3 % +	20,0 % ++	16,7 % -
BSG	84,5 % ++	76,0 % ++	86,1 % ++

Abb. 17

Prozentuale Abweichung der Gerinnungsparameter (obere Hälfte) und der biochemischen Marker (untere Hälfte) von der Norm

M.H. = Morbus Hodgkin N.M. = Niedrige Malignität
N.H.L. = Non-Hodgkin-Lymphom H.M. = Hohe Malignität

++ : p 0,01
+ : p 0,05

2. Korrelation der Aktivitäts- und Gerinnungsparameter

2.1. KORRELATION ZWISCHEN AKTIVITÄTSPARAMETERN (Abb. 18)

Abbildung 18 zeigt Korrelationen zwischen den Aktivitätsparametern CRP, LDH, BSG, β_2-Mikroglobulin und α_2-Globuline.

	α_2-Glob.	LDH	BSG	β_2-M.	CRP
CRP	+ ***	+ ***	+ ***	–	
β_2-M.	–	+ *	–		
BSG	+ ***	–			
LDH	+ *				
α_2-Glob.					

* p< 0,05
*** p< 0,001

Korrelation Aktivitätsparameter
Abb. 18

2.1.1. CRP

Das CRP korreliert hoch mit der LDH, der BSG und den α_2-Globulinen, ($p<0,001$), während zum β_2-Mikroglobulin keine Beziehung besteht.

2.1.2. β_2-Mikroglobulin

Das β_2-Mikroglobulin korreliert lediglich schwach mit der LDH ($p<0,05$).

2.1.3. BSG

Die BSG zeigt eine hohe Korrelation zum CRP und den α_2-Globulinen ($p < 0,01$), während es in keinem Zusammenhang mit der LDH und dem β_2-Mikroglobulin steht.

2.1.4. LDH

Die LDH korreliert hoch mit dem CRP ($p < 0,01$) und schwach mit dem β_2-Mikroglobulin und den α_2-Globulinen ($p < 0,05$). Keine Beziehung besteht zwischen LDH und BSG.

2.1.5. α_2-Globuline

Es besteht eine hohe Korrelation zum CRP und der BSG ($p < 0,001$), während die LDH nur schwach korreliert ($p < 0,05$) und das β_2-Mikroglobulin überhaupt nicht.

2.2. KORRELATION ZWISCHEN GERINNUNGSPARAMETERN (Abb.19)

In Abbildung 19 sind die wesentlichen Korrelationen zwischen folgenden Gerinnungsparametern herausgestellt: Fibrinogen, F VIII: COAG, F VIII: RAG, FSP, Euglobulin-Lyse-Zeit und die TEG-Maximal-Amplitude.

	TEG-Max.	Eugl.-L.-Z.	FSP	F VIII imm.	F VIII fkt.
Fibrinogen	+ ***	–	–	+ *	+ **
F VIII fkt	–	–	–	+ ***	
F VIII imm.	+ *	–	–		
FSP	–	–			
Eugl-L Z	+ ***				

* $p<0{,}05$
** $p<0{,}01$
*** $p<0{,}001$

Korrelation Gerinnungsparameter

Abb. 19

2.2.1. Fibrinogen

Das Fibrinogen korreliert stark mit der TEG-Maximal-Amplitude, dem F VIII: COAG ($p<0{,}01$) und schwächer mit dem F VIII: RAG ($p<0{,}05$), während ein entsprechender Zusammenhang zur Euglobulin-Lyse-Zeit und den FSP statistisch nicht verifiziert werden konnte.

2.2.2. F VIII: COAG

Der F VIII: COAG korreliert positiv mit dem F VIII: RAG ($p<0,01$) und dem Fibrinogen ($p<0,05$). Zur TEG-Maximal-Amplitude, der Euglobulin-Lyse-Zeit und den FSP bestehen keine statistisch nachweisbaren Beziehungen.

2.2.3. F VIII: RAG

Es bestehen signifikante Korrelationen zum F VIII: COAG ($p< 0,01$), der TEG-Maximal-Amplutude und dem Fibrinogen ($p<0,05$); im Gegensatz zur Euglobulin-Lyse-Zeit und den FSP.

2.2.4. FSP

Das FSP zeigt keine statistisch verifizierbare Korrelation mit einem der angegebenen Gerinnungsparametern.

2.2.5. Euglobulin-Lyse-Zeit

Die Euglobulin-Lyse-Zeit korreliert lediglich hoch signifikant mit der TEG-Maximal-Amplitude ($p<0,01$).

2.3. KORRELATION ZWISCHEN AKTIVITÄTS- UND GERINNUNGSPARAMETERN (Abb. 20)

In Abbildung 20 sind Korrelationen zwischen den Aktivitäts- und Gerinnungsparametern zusammengestellt, die besonders

hohe Abweichungen von der Norm erkennen ließen: Fibrinogen, TEG-Maximal-Amplitude, F VIII: COAG, AT III-funktionell, FSP als Gerinnungsparameter und CRP, LDH, BSG, β_2-Mikroglobulin und α_2-Globuline als Aktivitätsparameter.

	Fibrinogen	TEG-Max.	F VIII fkt.	AT III fkt	FSP
CRP	+ ***	+ ***	+ ***	+ **	+ *
BSG	+ ***	+ ***	+ ***	–	–
α_2-Glob.	+ ***	+ ***	+ ***	+ *	–
LDH	–	–	–	–	+ ***
β_2-M	–	–	–	–	–

* : $p < 0{,}05$ ** : $p < 0{,}01$ *** : $p < 0{,}001$

Korrelation Tumor - versus Gerinnungsparameter

Abb. 20

Sowohl die BSG wie auch das CRP und die α_2-Globuline zeigen jeweils eine hoch signifikante Korrelation zum Fibrinogen, der TEG-Maximal-Amplitude und dem F VIII: COAG ($p < 0{,}001$). Das AT III-funktionell korreliert stark mit dem CRP ($p < 0{,}01$) und schwächer mit den α_2-Globulinen ($p < 0{,}05$). Weiterhin besteht eine Korrelation der FSP mit dem CRP ($p < 0{,}05$) und der LDH ($p < 0{,}001$). Auffallend ist die vollständig fehlende Korrelation des β_2-Mikroglobulins mit den angegebenen Gerinnungsparametern.

V. DISKUSSION

Der bekannte französische Kliniker Trousseau (22) wies bereits 1865 darauf hin, daß eine erhöhte Thromboseneigung ein Stigma bei Tumorpatienten ist und hat damit die zur Diskussion stehende Syntropie von Thrombose und Tumoren klinisch-empirisch klar erkannt (sog. Trousseau'sches Syndrom).

Thromboembolische Komplikationen sind sehr häufig bei soliden Tumoren, insbesondere Karzinomen des Pankreas, der Lunge und Abdominalneoplasien beschrieben worden (26-28). Weniger Berichte existieren über eine vermehrte Thromboseneigung bei haematologischen Neoplasien und Lymphomen (26-29,41,42).

In der vorgelegten Studie bei 84 Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen (40 M.H., 44 NHL) konnte gezeigt werden, daß bei einer Zusammenfassung aller Gerinnungsuntersuchungen etwa 40% aller Patienten in vitro Veränderungen im Sinne einer plasmatischen Übergerinnbarkeit aufweisen.

Gravierende Unterschiede in den verschiedenen Histologiegruppen konnten anhand der Ergebnisse nicht festgestellt werden. So ist die Tendenz zur plasmatischen Hyperkoagulabilität bei Patienten mit M.H. nur geringfügig stärker ausgeprägt als bei Patienten mit NHL, wobei NHL mit hoher Malignität im allgemeinen eine etwas geringere Neigung

zur plasmatischen Übergerinnbarkeit in vitro aufweisen als NHL mit niedriger Malignität. Diese zu vernachlässigenden Unterschiede in den Histologiegruppen stehen in Übereinstimmung mit Beobachtungen von Couné 1981 (43).

Im Rahmen dieser feststellbaren erhöhten Gerinnungsneigung bei Tumorpatienten wird postuliert, daß durch erhöhten Verbrauch und Umsatz eine kompensatorische Überproduktion von Gerinnungsproteinen erfolgt (38). In diesem Sinn könnten die signifikanten Erhöhungen des Fibrinogen (56%) wie auch des F VIII (33,3%) interpretiert werden.

Die beobachteten Fibrinogenerhöhungen in 56% aller Patienten stehen in Übereinstimmung mit Berichten der Literatur, die durchschnittlich in 55% der Fälle eine Erhöhung feststellten (Sun 1977, 1974; Losito 1976; Davis 1969; Coune 1981; Miller 1967; Rasche 1977;),(53-56,43, 38,57). Neben der oben bereits aufgeführten kompensatorischen Überproduktion könnten die Erhöhungen des Fibrinogen zusätzlich dadurch erklärt werden, daß dieses Protein als Akute-Phase-Protein reagiert.

Die Bedeutung erhöhter Fibrinogenwerte bei lymphoproliferativen Erkrankungen als Indikator für Thrombosegefährdung wird durch positive Korrelation zur Inzidenz von thromboembolischen Komplikationen deutlich. So konnte Brugarolas 1973 (42) bei 88 Leukaemie- bzw. Lymphom-Patienten mit einer Hyperfibrinogenaemie autoptisch in 22,4% große makroskopisch sichtbare Thromben nachweisen.

Da das Fibrinogen ganz entscheidend die Blutviskosität beeinflußt, ist über diesen begünstigenden Mechanismus eine erhöhte Thromboseneigung erklärbar. Indirekt wird diese Schlußfolgerung bestätigt durch eine Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes nach Defibrinierung mit Arvin.

Der F VIII (immunologisch und funktionell) war in 35% aller untersuchten Patienten signifikant gegenüber der Norm erhöht. Wie schon Untersuchungen von Losito (55) zeigten, war auch in der vorgelegten Studie die Korrelation zwischen der F VIII-Gerinnungsaktivität (F VIII: COAG) und der F VIII-Antigenaktivität (F VIII: RAG) gut. Diese Tatsache läßt vermuten, daß bei Tumorpatienten sowohl Erhöhungen wie Erniedrigungen des F VIII-funktionell und F VIII-immunologisch unter paralleler Kontrolle stehen.

Miller und Mitarb. (38) berichten in einer Studie über 50 Tumorpatienten, daß eine F VIII-Erhöhung mit 72% die auffälligste Abweichung von der Norm war. Ergebnisse der vorgelegten Studie können dies nicht bestätigen, sondern zeigen weitgehende Übereinstimmung mit Untersuchungen von Davis (F VIII-Erhöhung in 34%) (56). Erniedrigungen des F VIII konnten nur in 8% festgestellt werden, was Ergebnissen von 5 bzw. 8% in den beiden genannten Arbeiten entspricht.

Neben der Erhöhung bestimmter Gerinnungsproteine kann eine plasmatische Übergerinnbarkeit aber auch durch eine

Erniedrigung von natürlich vorkommenden Inhibitoren bedingt sein.

Wird im Rahmen einer Übergerinnbarkeit vermehrt Thrombin gebildet, so geht dieses Thrombin im Überschuß eine Verbindung mit Antithrombin III ein. Diese irreversible Interaktion resultiert in einer herabgesetzten Plasmakonzentration des AT III. Erniedrigtes Antithrombin III ist seinerseits dann mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden.

Entsprechend diesen Überlegungen konnte in unserer Studie in Übereinstimmung mit Miller (3) und Losito (55) ein Abfall des AT III (funktionell und immunologisch) in etwa 20 % aller Patienten festgestellt werden. Die funktionelle Aktivität des AT III war in geringem Umfang stärker erniedrigt als das immunologische AT III, obwohl insgesamt eine entsprechend gute Korrelation wie bei F VIII bestand. Damit können nach den vorgelegten Ergebnissen Untersuchungen von Losito (55) und seine Interpretation nicht bestätigt werden, daß bei gesteigerter Gerinnung die funktionelle Aktivität des AT III erniedrigt ist, während die antigene Determinante des Moleküls unbeeinflußt bleibt. Nach den Ergebnissen dieser Studie kann vielmehr wie beim F VIII postuliert werden, daß das immunologische und funktionelle AT III bei malignen Erkrankungen unter paralleler Kontrolle stehen.

Möglicherweise aussagekräftiger als Einzelbestimmungen von Gerinnungsproteinen sind für die Diagnose einer plas-

matischen Hyperkoagulabilität die Auswertung von Global testen.

Durch Untersuchungen von Caprini 1974, 1976 (58,59) zur Identifizierung einer beschleunigten Gerinnung bei Tumorpatienten ist die Aufmerksamkeit speziell auf Veränderungen im TEG und celit-aktivierten TEG gelenkt worden. Bei einer prozentualen Zusammenfassung zeigen die Ergebnisse statistisch signifikante Veränderungen in Richtung Übergerinnbarkeit beim TEG in 19% und beim Celit-TEG in 32% (verkürzte R- und K-Zeiten, vergrößerte Maximal-Amplitude).

Das celit-aktivierte Thrombelastogramm ist eine Methode, die von Caprini entwickelt wurde und mit der Normalpersonen von Patienten mit malignen Erkrankungen durch ihre beschleunigte Gerinnungstendenz unterschieden werden sollen. Seine Ergebnisse zeigen, daß in 99% der Tumorpatienten eine beschleunigte Gerinnungstendenz im Celit-TEG vorlag und daß durch einen Vergleich des Normal-TEG mit dem Celit-TEG 97% als Tumorpatienten richtig klassifiziert werden konnten. Eine diagnostische Bedeutung des Celit-TEG in derartig starker Ausprägung konnte mit dieser Studie nicht bestätigt werden, obwohl die Veränderungen im Celit-TEG deutlich häufiger sind als im nicht aktivierten TEG.

Übereinstimmend mit Caprini sind aber die celit-aktivierte R- und K-Zeit diejenigen Faktoren, die in allen histologischen Gruppen am signifikantesten gegenüber

der Norm in Richtung einer plasmatischen Hyperkoagulabilität in vitro verändert sind.

Bezüglich der Maximal-Amplitude überrascht es nicht, daß Signifikanzunterschiede dieses Parameters gegenüber der Norm in den verschiedenen Histologiegruppen hoch signifikant mit den jeweiligen Fibrinogenspiegeln korrelieren, da das Fibrinogen als ein wesentlicher Faktor der Max.-Amplitude gelten muß.

Insbesondere Untersuchungen durch v. Kaulla und Mitarb. (60) haben gezeigt, daß der Thrombinbildungstest als Globaltest ebenfalls sehr sensibel plasmatische Übergerinnbarkeit reflektieren kann. Dieser Globaltest war in 27 % deutlich in Richtung plasmatischer Übergerinnbarkeit verändert und zeigte prozentual eine gleichermaßen starke Verkürzung wie die R-Zeit im TEG (31 %), die ebenfalls Ausdruck der Thrombinbildungszeit ist.

Zahlreiche Untersucher haben in den letzten Jahren mit unterschiedlichen Methoden nachgewiesen, daß bei Patienten mit einer Häufung thromboembolischer Komplikationen neben bzw. ohne plasmatische Hyperkoagulabilität eine gesteigerte Thrombozytenfunktion in vitro nachweisbar ist.

Die durchgeführte Bestimmung der spontanen Plättchenaggregationsmessung n. Breddin ist besonders für die Erkennung einer gesteigerten Plättchenaggregation als Risikofaktor für Thrombosen und thromboembolische Komplikationen entwickelt worden. Nach dieser Methode bestand

in 33% aller untersuchten Patienten eine signifikant gesteigerte spontane Plättchenaggregation, die damit geringer ausgeprägt war als in Untersuchungen von Breddin (81) mit 56,1%. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß in dieser Studie Patienten mit einer Thrombozytenzahl < 100 000/µl ausgeschlossen wurden, während Breddin einen Grenzwert von 200 000/µl festlegte.

Davis (56) wie auch Miller (38) postulieren, daß die langsame Freisetzung von Enzymen der Tumorzelle in einer geringgradigen DIC resultiert. Folge ist neben der erwähnten kompensatorischen Überproduktion von Faktoren eine sogenannte sekundäre Hyperfibrinolyse. Dieser Aktivierung des fibrinolytischen Systems entspricht der Nachweis von FSP in vitro. 39% der untersuchten Patienten zeigten erhöhte Fibrinspaltprodukte im Serum. Bei einem Literaturvergleich ergibt sich dabei ein breites Spektrum erhöhter Fibrinspaltprodukte bei malignen Erkrankungen von 9% - 82% (53,54,56,38)

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird allgemein angenommen, daß dieses Phänomen begleitend oder sekundär auftritt und nicht einer primären Hyperfibrinolyse entspricht (43), obwohl auch Thesen vertreten werden, daß eine direkte Aktivierung der Fibrinolyse durch Substanzen der Tumorzelle erfolgt (38).

Zusammenfassend konnte in dieser Studie bei lymphoproliferativen Erkrankungen aufgrund eines breiten Spektrums an Gerinnungsparametern eine Hyperkoagulabilität in etwa

40% diagnostiziert werden. Die Ergebnisse bestätigen das Konzept, daß sowohl eine Vermehrung gerinnungsfördernder Substanzen wie auch eine Verminderung von Inhibitoren die Tendenz zu vermehrter Gerinnung bedingen.

In einem zweiten Teil der Studie wurde untersucht, ob eine nachgewiesene Übergerinnbarkeit mit Tumoraktivität (ausgedrückt durch A/B-Symptomatik) und/oder Tumormasse (ausgedrückt durch die klinisch-anatomische Stadieneinteilung) korreliert. Entsprechende Untersuchungen sind in der Literatur bisher nur in beschränktem Umfang beschrieben worden. (54,53,56).

Nach den Ergebnissen unserer Studie zeigen folgende Gerinnungsparameter bzgl. der A/B-Symptomatik und den Tumorstadien ein ähnliches Verteilungsmuster : F VIII: COAG, F VIII: RAG, Fibrinogen, AT III-funktionell, FSP, Celit-TEG-Maximal-Amplitude, Celit-TEG-K-Zeit. Die genannten Parameter zeigen sowohl in höheren Tumorstadien wie auch bei Patienten mit B-Symptomatik höhere prozentuale Abweichungen von der Norm als in den Tumorstadien I + II und bei A-Symptomatik.

Die Abweichung in Richtung plasmatischer Hyperkoagulabilität ist, wie Abbildung 15 deutlich zeigt, bei Patienten mit B-Symptomatik jedoch wesentlich stärker ausgeprägt als in den fortgeschrittenen Tumorstadien III + IV. Somit ergibt sich aus diesen Ergebnissen eine stärkere Korrelation der nachgewiesenen Übergerinnbarkeitstendenz zu erhöhter Tumoraktivität als zu größerer Tumormasse.

Unterstrichen wird diese Bedeutung der B-Symptomatik bei lymphoproliferativen Erkrankungen bzgl. plasmatischer Übergerinnbarkeit durch eine Signifikanzanalyse der Parameter in den Stadien III + IV vs. I + II und der B-Symptomatik vs. der A-Symptomatik. Patienten mit B-Symptomatik zeigen hoch signifikant stärkere Abweichungen in Richtung Hyperkoagulabilität als Patienten mit A-Symptomatik in folgenden Gerinnungsparametern: F VIII: COAG, F VIII: RAG, Fibrinogen, TEG-Max.-Amplitude, Celit-TEG-K-Zeit. In den fortgeschrittenen Tumorstadien III + IV war dagegen nur der F VIII: COAG statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu den Stadien I + II.

Die hohe nachgewiesene Beziehung zur plasmatischen Hyperkoagulabilität in etwa 50% aller Patienten im Stadium III + IV mit B-Symptomatik erfordert angesichts der Beziehung zwischen Übergerinnbarkeit und erhöhtem Thromboembolierisiko therapeutische Konsequenzen.

Wie einleitend ausgeführt, wirkt eine Hyperkoagulabilität insbesondere in Verbindung mit Stasebedingungen thrombosierend. Somit kommt dem Vorliegen einer Übergerinnbarkeit bei lymphoproliferativen Erkrankungen eine besondere Bedeutung zu, da durch Krankenhausaufenthalte mit einer allgemeinen Immobilisation Stasebedingungen begünstigt werden.

Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Thromboseprophylaxe bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen insbesondere im Stadium III + IV mit B-Symptomatik,

die im venösen Schenkel darauf abzielen sollte, Hyperkoagulabilität und Stase zu verringern.

Die gewünschte Korrelation zwischen Hyperkoagulabilität und Tumorstadium/Aktivität wird nicht nur erschwert durch die Problematik, plasmatische bzw. thrombozytäre Hyperkoagulabilität nachzuweisen. Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich aus der Tatsache, daß klinisches und auch pathologisches Staging nur ungenaue Angaben über die exakte Tumormasse zulassen und die Aktivität des neoplastischen Geschehens mit der klinischen Symptomatologie (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust - sogenannte B-Symptomatik) nur ungenau erfaßt werden kann.

Aus diesen Schwierigkeiten ergab sich der dritte Teil der vorgelegten Studie: Plasmatische Übergerinnbarkeit und klinische Parameter für Tumormasse und Tumoraktivität sollen mit objektivierbaren, sogenannten Aktivitätsparametern verglichen und statistisch auf mögliche signifikante Korrelationen untersucht werden.

Es ist seit zwanzig Jahren bekannt, daß bei malignen Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium das Bild der Serumprotein-Elektrophorese zu Veränderungen neigt. Erst in den letzten Jahren widmet man diesem Phänomen wieder zunehmend Aufmerksamkeit, da die Suche nach spezifischen und sensitiven Tumormarkern bisher nicht erfolgreich war.

So gibt es mehrere Beispiele dafür, daß die gleichzeitige Betrachtung mehrerer ausgewählter Proteine, deren Veränderungen per se unspezifischer Natur ist, sowohl bei

nicht-malignen wie auch bei malignen Erkrankungen hoch informativ sein kann (62,63).

Untersuchungen von Cooper 1978 (64), Child 1979 (65) und Späti 1980 (66) haben gezeigt, daß, insbesondere bei der Überwachung von Lymphomen, Akute-Phase-Proteine, die BSG und das $ß_2$-Mikroglobulin wertvolle Informationen liefern. Vor diesem Hintergrund wurde bei allen Patienten das C-reaktive Protein, die BSG, α_2-Globuline und das $ß_2$-Mikroglobulin bestimmt und ihre Korrelationen zu Tumormasse und Tumoraktivität und den Gerinnungsparametern untersucht.

Die Ergebnisse der vorgelegten Studie zeigten, daß das CRP, die BSG, α_2-Globuline und die LDH ähnliche Veränderungsmuster zeigen, während das $ß_2$-Mikroglobulin eine Sonderstellung einnimmt.

Statistisch hoch signifikante Erhöhungen gegenüber der Norm fanden sich beim CRP (37%), der BSG (82%) und den α_2-Globulinen (48%), wohingegen die LDH nur in 15% erhöht war. Somit erweist sich die Bestimmung der LDH nach den Ergebnissen dieser Studie als wenig aussagekräftig in der Kontrolle lymphoproliferativer Erkrankungen.
Bei der BSG, dem CRP und den α_2-Globulinen zeigten die NHL höherer Malignität in Übereinstimmung mit Untersuchungen von Child 1980 (65) deutlichere Erhöhungen als NHL mit niedriger Malignität.

Neben dem Malignitätsgrad ist für die biochemischen Marker und ihre prognostische Aussagefähigkeit von entschei-

dender Bedeutung, ob eine Beziehung zum Tumorstadium und zur Tumoraktivität besteht.

Alle genannten Parameter (CRP, BSG, LDH, α_2-Globuline) zeigten eine hohe Korrelation sowohl mit B-Symptomatik wie auch mit den fortgeschrittenen Tumorstadien III + IV. Bei einem Vergleich ihrer Korrelationen zur Tumoraktivität und/oder Tumormasse konnten aber folgende Unterschiede festgestellt werden:

Erhöhte Werte korrelieren stärker mit B-Symptomatik (als Ausdruck der Tumoraktivität) als mit den fortgeschrittenen Tumorstadien. So können in allen Fällen bei B-Symptomatik statistisch hoch signifikante Erhöhungen der Parameter CRP, BSG, LDH und α_2-Globuline gegenüber der A-Symptomatik beobachtet werden ($p < 0{,}001$). Entsprechende Erhöhungen in den Stadien III + IV als Ausdruck großer Tumormasse gegenüber den Stadien I + II konnten mit Ausnahme der α_2-Globuline statistisch nicht verifiziert werden.

Dieser Zusammenhang zwischen Tumoraktivität und erhöhten Werten der genannten Parameter war bei den NHL geringfügig noch stärker ausgeprägt als bei Patienten mit M.H.

Die besondere Bedeutung des CRP in der Kontrolle lymphproliferativer Erkrankungen wird in unserer Studie dadurch deutlich, daß sich signifikante Erhöhungen gegenüber der Norm nur bei großer Tumormasse (Stadium III + IV) und Tumoraktivität (B-Symptomatik) zeigen. Die BSG und α_2-Globuline dagegen sind bei Patienten in den Tumorstadien I + II und A-Symptomatik zwar geringer als in den

Stadien III + IV bzw. B-Symptomatik erhöht, jedoch im Gegensatz zum CRP noch hoch signifikant gegenüber der Norm erhöht.

Die Ergebnisse bzgl. des CRP zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit Untersuchungen von Child 1980 (65). Lediglich bei einem Vergleich der CRP-Werte bei Patienten mit NHL niedriger Malignität mit denen hoher Malignität konnten in dieser Studie weniger deutliche Unterschiede gezeigt werden.

Der Mechanismus, der den Blutspiegel des CRP bei malignen Erkrankungen kontrolliert, ist bis jetzt unbekannt. Das CRP steigt nach akuten Verletzungen und Infektionen rasch an, jedoch ist die Antwort bei chronischen Erkrankungen variabel, wie die Dissoziation von CRP und erhöhter BSG in einigen Formen rheumatoider Arthritis (67) und in einigen NHL (64) zeigt. Erhöhungen des CRP aufgrund von Infektionen und Fieber können als Ursache in dieser Studie weitgehend ausgeschlossen werden, da nur Patienten ohne allgemeine Zeichen eines Infektes in die Studie aufgenommen wurden.

Das CRP ist weiterhin fähig, immunologische Reaktionen in vitro zu beeinflussen wie z.B. eine Aktivierung von Komplement über den klassischen Seitenweg und Reaktion mit Lymphozyten wie die Blockierung der PHA-Stimulation. Ob diese Faktoren den CRP-Spiegel bei malignen Lymphomen beeinflussen, bedarf weiterer Abklärung.

Aus den Ergebnissen dieser Studie kann aber gefolgert

werden, daß die Kombination von BSG, CRP und λ_2-Globulin-Bestimmung eine nützliche Information über die Tumoraktivität bei lymphoproliferativen Erkrankungen liefert.

Das $ß_2$-Mikroglobulin nimmt nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen in Übereinstimmung mit zahlreichen Arbeiten eine Sonderstellung ein (64-66). Dieses Serumprotein verfügt über eine Anzahl von Eigenschaften, die es von anderen Serumproteinen und Enzymen absetzt, die als mögliche Aktivitätsparameter in Erwägung gezogen werden:

$ß_2$-Mikroglobulin ist ein Zellmembranprotein mit einem niedrigen Molekulargewicht (11 800) und kurzer biologischer Halbwertszeit, das von allen kernhaltigen Zellen synthetisiert wird. Es ist integrierter Bestandteil des HLA-Antigenkomplexes der Zelloberflächenmembran und strukturell mit den Immunglobulin-Ketten verwandt (68). Neben dieser nicht kovalent gebundenen Form existiert es im Serum in freier Form mit einer normalen Konzentration von 0,9-2,4 µg/ml. Der Niere kommt beim Katabolismus und der Exkretion des $ß_2$-Mikroglobulins eine zentrale Rolle zu. So korrelieren $ß_2$-M.-Erhöhungen mit einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (69-72).

Wichtig ist aber, daß Erhöhungen der Serumkonzentration des $ß_2$-M. auch in einer Vielzahl von Studien bei Patienten ohne jegliche Reduktion der glomerulären Filtrationsrate beobachtet wurden. So sind Erhöhungen des $ß_2$-M. bei vielen malignen Erkrankungen beobachtet worden, insbeson-

dere Plasmazytom, NHL wie auch bei einigen soliden Tumoren (61-64,53). Diese Erhöhung des $ß_2$-Mikroglobulins ist aber nicht spezifisch für Malignome, sondern z.B. auch bei Lebererkrankungen (62,63) und Autoimmunprozessen wie SLE und rheumatoider Arthritis beobachtet worden (61).

In der vorgelegten Studie an 84 Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen konnten signifikante Erhöhungen des $ß_2$-M. gegenüber der Norm bestätigt werden. 58% der Gesamtgruppe zeigten ein $ß_2$-M. > 3,0 µg/ml. Dieses Ergebnis stimmt mit Untersuchungen von Child und Späti 1978 (65) überein, die in 50% der Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen eine Abweichung des $ß_2$-Mikroglobulins fanden.

Unterschiede zeigten sich bei den NHL mit einem erhöhten $ß_2$-M. in 52% gegenüber 65% bei Patienten mit M.H.. Dieser hohe Prozentsatz erhöhter $ß_2$-M.-Werte beim M.H. steht im Gegensatz zu Untersuchungen von Shuster 1976 (73) und Kithier 1974 (75), der nur bei einem von 46 Patienten mit M.H. Werte > 3,0 µg/ml fand.

Bei einem Vergleich bisher unbehandelter Patienten mit behandelten Patienten lassen sich nur geringfügig höhere $ß_2$-M.-Werte der behandelten gegenüber der unbehandelten Gruppe nachweisen. (BH : $\bar{x}$ = 7,3 µg/ml; UBH : $\bar{x}$ = 6,2 µg/ml). Patienten in kompletter Remission dagegen zeigten keine statistisch signifikanten Erhöhungen gegenüber der Norm, übereinstimmend mit Child 1978 (75) und Amlot 1973 (77).

Auffallend sind nur zwei Patienten, die trotz kompletter Remission $ß_2$-M.-Werte von jeweils 8,8 µg/ml zeigten, obwohl alle anderen untersuchten Parameter im Normbereich lagen. Fehlermöglichkeiten bei der Aussage einer kompletten Remission sind jedoch bekannterweise nicht auszuschließen.

Erhöhte $ß_2$-Mikroglobulinwerte korrelierten mit der Tumormasse, ausgedrückt durch die klinisch-anatomische Stadieneinteilung. Übereinstimmend mit Untersuchungen von Cassuto 1978 (78), Child (75) und Amlot (77) wurden sowohl bei den NHL wie auch beim M.H. höhere Abweichungen des $ß_2$-M. in den fortgeschrittenen Tumorstadien III + IV gefunden als in den Stadien I + II. Die Abweichung des $ß_2$-M. in den Stadien III + IV mit 59 % in dieser Studie ist fast identisch mit 54 % in Untersuchungen von Child 1980 (76), wogegen unsere Ergebnisse im Stadium I + II mit 54 % deutlich über denen von 15 % bei Child liegen, der jedoch keine für einen objektiven Vergleich notwendigen $ß_2$-M.-Konzentrationen angibt.

Die positive Korrelation des $ß_2$-M. bei M.H. mit der Tumormasse bestätigt Ergebnisse von vielen Untersuchungen (76-78). Die hierbei schwächer ausgebildete Korrelation zur Tumoraktivität entspricht tierexperimentellen Untersuchungen von Michael 1980 (79) und Simonsson 1980 (80), die ebenfalls keine Abhängigkeit zwischen Krankheitsaktivität und $ß_2$-M. fanden.

Der Mechanismus der insbesondere bei malignen Erkrankun-

gen erhöhten $ß_2$-M.-Werte ist bisher ungeklärt. Die erhöhten Werte in dieser Studie können nicht mit einer reduzierten GFR erklärt werden, da das Kreatinin aller Patienten im Normbereich lag. Zudem konnte Karlsson 1978 (81) mit radiomarkiertem $ß_2$-M. zeigen, daß eine Erhöhung bei malignen Erkrankungen nicht auf einer herabgesetzten Elimination durch die Niere zurückzuführen ist. Es gibt eine Vielzahl von Hypothesen für erhöhte $ß_2$-M.-Konzentrationen bei malignen Erkrankungen (72,82,83):

1. Erhöhte $ß_2$-M.-Konzentrationen aufgrund eines erhöhten Zellmembranumsatzes des $ß_2$-M.-HLA der Tumorzellen
2. Abgabe freier $ß_2$-M.-Ketten von Tumorzellen über einen metabolischen Seitenweg, unterschiedlich von dem Oberflächen-$ß_2$-M.
3. Die Bildung größerer Mengen an $ß_2$-M. von normalen Zellen als Antwort auf den neoplastischen Prozeß durch Aktivierung und folgenden $ß_2$-M.-Umsatz insbesondere von Lymphozyten und Monozyten

Obwohl das $ß_2$-M. bei einigen Patienten Veränderungsmuster zeigt, die denen der Akute-Phase-Proteinen ähneln, zeigen die Ergebnisse dieser Studie, daß das $ß_2$-M. eine Sonderstellung einnimmt (siehe Abb.: 9,10). Insofern hat es in der Beobachtung lymphoproliferativer Erkrankungen neben dem CRP, der BSG und den $α_2$-Globulinen eine zusätzlich diskriminierende Bedeutung.

Da zusammenfassend sowohl die meisten Übergerinnbarkeitsparameter wie auch die erhöhten Aktivitätsparameter mit B-Symptomatik und nur in geringem Ausmaß mit den fortge-

schrittenen Tumorstadien III + IV korrelierten, stellt sich die Frage, ob eine Korrelation zwischen Aktivitätsparametern und Hyperkoagulabilität besteht.

Signifikant positive Korrelationen konnten zwischen dem Fibrinogen, dem F VIII: COAG und der TEG-Max.-Amplitude auf der einen Seite und der BSG, dem CRP und den α_2-Globulinen auf der anderen Seite beobachtet werden (s. Abb. 20). Während für das Fibrinogen, und damit indirekt für die Maximal-Amplitude, eine Reaktion als Akute-Phase-Protein angenommen werden kann, trifft dies für den F VIII nicht zu.

Eine plasmatische Übergerinnbarkeit ist ein wichtiger, möglicherweise der entscheidende Faktor in der venösen Thrombogenese, wenn auch nach Untersuchungen von Wessler und Stewart (40) Stasebedingungen hinzutreten müssen, um eine Thrombose auszulösen. So postuliert auch Stewart, daß sowohl Übergerinnbarkeit wie auch Stase entscheidend für die Initiierung einer tiefen Beinvenenthrombose sind, wobei die Freisetzung intrazellulärer Enzyme und eine zusätzliche Stase die Gefäßwandalteration bedingen, zum anderen die Stase eine Akkumulation aktivierter Gerinnungsfaktoren ermöglicht, die in einem Zusammenspiel der 3 Faktoren dann zu tiefer Beinvenenthrombose führt.

In diesem Sinn gewinnt die in dieser Studie nachgewiesene plasmatische Hyperkoagulabilität bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen an Bedeutung, da diese Patienten durch häufige Krankenhausaufenthalte mit allge-

meiner Immobilisation zur Entwicklung von Stasebedingungen prädisponiert sind.

Aus der aufgezeigten Korrelation ergibt sich insbesondere für Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen im Stadium III + IV mit B-Symptomatik, die Forderung nach einer gezielten Prophylaxe. Therapie der Wahl ist die heute weit verbreitete Low-dose-Heparin-Therapie, die sich gezielt gegen plasmatische Übergerinnbarkeit richtet.

Die Ergebnisse zeigen auch klinische Relevanz für die Überwachung von lymphoproliferativen Erkrankungen mit biochemischen Markern, wobei insbesondere das β_2-Mikroglobulin und das CRP neben der BSG und den α_2-Globulinen zusätzliche Informationen liefern können.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Lymphoproliferative Erkrankungen - 40 Morbus-Hodgkin (M.H.), 44 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) - zeigen in vitro eine plasmatische Hyperkoagulabilität in etwa 40 %.
2. Diese Tendenz ist stärker ausgeprägt bei Patienten mit B-Symptomatik als mit fortgeschrittenem Tumorstadium.
3. Aktivitätsparameter korrelieren ebenfalls stärker mit einer B-Symptomatik als mit fortgeschrittenem Tumorstadium.
4. Eine statistisch hoch signifikante Korrelation besteht zwischen den Gerinnungsparametern TEG-Max.-Amplitude, Fibrinogen, F VIII: COAG einerseits und den Aktivitätsparametern CRP, BSG, α_2-Globuline andererseits.
5. Eine Sonderstellung nimmt das β_2-Mikroglobulin ein. Insbesondere bei M.H. korreliert es positiv mit fortgeschrittenen Stadien.

Die Ergebnisse haben klinische Relevanz für eine Thromboseprophylaxe mit der Low-Dose-Heparin-Therapie, insbesondere für Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (III + IV) und B-Symptomatik, sowie für die Überwachung von malignen Lymphomen mit biochemischen Markern, wobei das CRP und β_2-Mikroglobulin neben der BSG und den α_2-Globulinen zusätzliche Informationen liefern. Hyperkoagulabilität und die Erhöhung spezieller Plasmaproteine können als Folge erhöhter Proliferation maligner lymphoider Zellen mit nachfolgendem Zelluntergang aufgefaßt werden.

VII. ANHANG

Tab. 2 : Einzelergebnisse der 84 untersuchten Patienten

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	II	A	U	15,5	6,0	62,0	8,5	4,0	65,0	206,8	Ø	480	10	240
2	II	A	U	11,3	6,8	49,0	4,5	4,5	54,0	159,6	Ø	305	Ø	180
3	II	A	B	6,0	3,5	67,5	3,5	4,0	62,0	116,8	+	480	Ø	150
4	II	A	U	14,0	4,3	56,5	7,0	3,5	61,0	122,7	+	270	Ø	180
5	II	A	C	8,5	4,3	64,0	5,0	2,5	67,0	77,9	Ø	235	Ø	180
6	III	A	B	7,3	3,0	70,5	3,5	4,5	68,0	32,9	Ø	450	10	180
7	III	A	U	4,5	2,5	45,0	3,5	2,5	43,5	185,5	Ø	225	60	100
8	III	A	B	10,5	3,8	61,5	6,8	5,0	59,0	50,5	Ø	185	Ø	140
9	III	A	U	12,6	6,5	55,5	5,0	7,0	57,5	86,9	Ø	275	Ø	120
10	III	B	U	10,0	5,5	68,5	5,5	3,0	71,0	57,4	Ø	500	60	127
11	III	B	U	11,5	6,5	67,0				132,3	Ø	460	Ø	270
12	III	B	B	11,0	7,6	25,0	3,5	3,0	63,5	117,9	Ø	450	Ø	150
13	IV	A	B	5,5	2,5	74,0	5,5	3,0	69,5	76,7	Ø	490	Ø	240
14	IV	A	U	12,0	7,0	60,0	4,0	2,8	69,0	77,0	Ø	500	10	120
15	IV	A	B	14,0	5,8	53,5	6,0	3,0	65,0	94,3	Ø	335	Ø	150
16	IV	B	B	9,5	5,8	63,0	4,3	3,5	66,0	103,3	Ø	185	10	250
17	IV	B	B	7,5	3,0	78,0	5,5	1,0	81,0	200,1	Ø	410	60	120
18	IV	B	B	11,3	6,0	65,0	5,8	2,5	67,0	191,2	Ø	230	60	150
19	IV	A	B	13,0	6,8	64,0	6,3	3,5	68,5	51,2	Ø	480	Ø	120
20	IV	A	B	11,5	5,5	56,0	6,8	2,3	67,5	199,6	+	250	60	60
21	I	A	U	10,0	5,0	53,0				277,8	Ø	340	Ø	95
22	I	A	C	14,0	8,3	60,0	7,5	5,5	56,5	130,5	Ø	250	Ø	135
23	II	A	U	3,5	2,0	84,0	3,0	2,0	74,0	37,7	Ø	500	Ø	245
24	II	A	U	12,5	5,0	64,0				131,2				120
25	II	A	C	9,8	5,8	57,5	8,3	6,3	56,0	52,8	Ø	270	Ø	120
26	II	A	B	8,0	7,0	56,5	3,8	2,0	68,0	79,9	+	525	Ø	180
27	II	B	B	11,5	5,0	62,5	6,5	6,0	63,0	52,7	Ø	460	Ø	180
28	II	B	U	9,0	4,8	72,5	5,0	1,8	78,5	45,3	Ø	570	Ø	180
29	III	A	U	9,5	5,8	59,5	4,0	3,0	57,5	80,1	Ø	500	Ø	240
30	III	A	U	10,0	4,0	64,0	6,0	6,3	63,0	25,2	+	480	10	115
31	III	B	U	9,5	3,3	70,0				80,0	Ø	500	Ø	210
32	III	B	B	9,0	3,5	72,5	5,5	3,0	74,0	57,3	Ø	500	Ø	150
33	IV	A	B	9,5	4,5	74,0	5,0	4,5	74,0	94,0	Ø	500	10	200
34	IV	A	B	12,5	4,3	69,0	8,8	5,0	67,0	37,5	Ø	145	10	180
35	IV	A	B	9,0	4,0	67,0	5,5	1,5	72,0	52,9	+	540	10	150
36	IV	B	B	11,5	9,0	51,0				175,9	Ø	220	10	160
37	IV	B	B	10,5	7,0	57,5	6,3	5,5	61,5	135,6	Ø	500	Ø	120
38	II	A	C							105,3	+	230	Ø	120
39	I	A	U	10,5	7,5	47,0	5,5	7,3	45,0	100,6	Ø	255	10	120
40	IV	A	B	7,5	3,5	68,0	4,5	2,3	72,0	83,5	Ø	550	Ø	180
41	IV	A	U	10,5	4,5	29,0	6,3	2,5	68,0	196,1	Ø	230	10	130
42	IV	B	U	9,0	5,5	59,5	4,5	4,0	61,0	167,2	Ø	280	Ø	90
43	IV	B	B	10,8	4,8	76,0	6,0	2,5	72,0	139,3	+	570	Ø	120
44	I	A	U	9,0	6,5	53,0	4,5	4,3	59,0	119,4	Ø	305	10	210
45	I	A	U	12,8	6,3	44,0	6,5	2,5	57,0	48,7	+	245	60	90
46	II	A	B	16,5	7,5	57,0				168,6	Ø	285	Ø	140
47	III	A	U	9,0	5,0	70,0				38,5	+	500	10	240
48	IV	A	B	9,0	7,0	54,0	7,0	7,0	59,0	77,7	Ø	500	Ø	240
49	IV	A	U	11,0	8,0	39,0				62,9	Ø	290	10	170
50	IV	A	B	10,0	7,0	49,5	5,0	5,5	55,0	198,5	+	235	Ø	125

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
51	IV	B	B	9,5	5,5	0,0	5,5	3,5	65,0	83,8	Ø	450	Ø	180
52	I	A	U	10,5	5,3	57,0	6,5	6,8	55,5	57,9	Ø	430	Ø	180
53	IV	A	B	11,0	9,0	48,5	6,5	8,0	49,5	154,1	Ø	230	Ø	170
54	IV	A	C	10,5	5,5	58,0	7,0	2,5	65,0	237,5	Ø	340	Ø	160
55	IV	B	U	10,0	6,0	62,5	6,0	1,5	75,5	71,7	+	520	Ø	90
56	IV	B	B	7,3	3,8	62,0	4,5	1,0	69,0	143,4	Ø	275	60	180
57	IV	A	U	10,5	4,5	50,5	5,5	5,3	53,0	119,6	Ø	300	Ø	150
58	IV	A	U	14,0	7,0	53,0	6,5	3,0	65,5	35,2	Ø	240	Ø	190
59	II	A	U	7,5	6,0	58,0	4,0	3,3	60,0	89,0	Ø	270	Ø	160
60	IV	A	U	7,0	5,0	62,0	7,0	2,0	68,0	95,2	Ø	500	10	180
61	IV	A	B	7,8	5,0	52,0	4,3	2,0	62,0	87,5	Ø	210	10	180
62	IV	A	B	12,0	5,0	61,0				150,5	Ø	390	Ø	165
63	IV	A	U	9,8	6,0	60,5	7,5	5,8	60,0	30,0	Ø	250	60	180
64	IV	A	B	6,0	2,8	56,0	3,0	3,3	56,0	37,3	+	310	Ø	150
65	IV	A	U	11,5	4,5	68,0	5,0	3,8	73,0	43,8	Ø	500	Ø	210
66	IV	A	B	9,5	5,5	62,0	3,5	2,0	61,0	69,5	Ø	490	Ø	120
67	IV	A	U	9,0	5,5	61,0	6,5	3,0	67,0	70,3	Ø	500	10	120
68	I	A	U	14,0	5,8	48,0	7,0	5,8	68,0	52,3	Ø	640	Ø	180
69	I	A	C	9,0	6,0	59,0	4,5	6,0	60,0	129,0	Ø	440	Ø	120
70	III	A	B	12,5	6,2	56,0	5,5	8,5	55,0	29,8	Ø	450	Ø	180
71	IV	A	C	6,8	3,0	67,0	5,5	2,5	69,5	130,6	Ø	480	Ø	300
72	IV	A	C	13,5	7,0	55,5				147,1	Ø	260	10	150
73	IV	A	U	12,0	6,5	50,0	5,0	5,5	54,0	248,2	Ø	220	10	110
74	IV	A	U	11,0	5,5	64,0	6,0	2,8	70,0	116,1	Ø	340	Ø	120
75	IV	A	U	14,0	6,5	57,0	9,9	8,0	56,0	53,7	Ø	275	60	150
76	IV	A	U	14,8	7,0	49,5	7,5	4,3	58,0	418,3	Ø	220	Ø	180
77	IV	A	U	8,0	4,0	68,0	5,8	2,0	77,0	80,0	Ø	460	Ø	110
78	IV	A	U	13,0	7,0	50,0	5,0	3,0	12,0	68,0	Ø	195	Ø	120
79	IV	B	B	7,5	3,0	68,5				85,0	Ø	500	Ø	120
80	IV	B	B	6,0	4,0	76,5	5,0	3,5	74,0	83,8	+	520	10	150
81	IV	A	B	8,0	8,5	46,0	9,9	9,9	46,5	120,5	Ø	260	10	110
82	I	A		10,5	4,5	65,0	7,0	2,0	76,0	148,6	Ø	340	10	180
83	III	B		12,0	6,5	68,0	7,5	2,5	74,0	105,7	Ø	440	10	240
84	IV	B		9,5	4,0	77,0	7,0	2,5	68,0	255,1	+	500	60	120

	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	31,0	114	90	90	73	3,1	80					1
2	27,0	106	45	58	Ø	5,8	9	20	54	178	8,4	1
3	29,0	70	200	150	81	1,4	8	60	83	168	9,6	1
4	27,0	100	32	50		15,6	Ø	21	36	229	11,6	1
5	24,5	97	90	70	Ø	8,8	Ø	1	3	208	7,0	1
6	19,9	77	93	98	80	10,0	25	60	88	285	12,9	1
7	25,1	79	78	84	Ø	2,2	Ø	5	10	165	6,7	1
8	26,0	67	35	40	Ø	1,8	Ø	2	8	213	6,8	1
9	25,5	101	115	120	Ø	1,8	9	40	63	174	10,0	1
10	24,5	105	190	190	Ø	3,8	80	131	135	240	14,5	1
11					62	1,1		51	87	75	14,5	1
12	29,5	92	90	155		9,6	Ø	13	30	240	9,1	1
13	24,1	99	175	70		2,6	13	12	36	169	11,0	1
14	31,0	108	74	100	66	16,0	23	35	57	96	10,9	1
15	21,0	84	220	170	52	14,8	36	73	102	208	14,2	1
16	30,0	86	200	180	34	14,8	9	41	80	210	11,4	1
17	13,5	1	265	200	81	6,4	154	33	75	167	21,2	1
18	15,4	63	83	140	Ø	15,8	70	47	88	904	13,7	1
19	28,1	82	100	100		13,8	10	5	14	129	9,0	4
20	26,2	100	83	95	Ø	14,0	4	16	40	138	10,8	4
21	26,5	102	195	150	73	6,4	11	77	115	156	8,8	2
22	24,1	96	40	34	Ø	3,0	Ø	5	13	117	7,0	2
23	24,1	96	73	100	74	8,8	36	76	117	97	11,0	2
24	26,5	109	43	84	78	3,1	30	37	84	124	11,1	2
25	24,1	82	67	80	78	0,3	Ø	5	13	144	7,4	2
26	23,1	81	105	130	Ø	0,6	20	11	31	205	7,3	2
27	34,0	125	55	105	61	0,2	Ø	18	38	154	7,8	2
28	26,5	100	118	140	Ø	13,2	34	70	106	207	13,4	2
29	27,6	87	30	73	82	9,6	36	37	54	185	12,3	2
30	25,2	109	62	60	86	1,7	12	26	55	189	12,9	2
31	27,7	80	190	200	70	3,6	140	91	109	184	10,1	2
32	31,5	111	115	125	Ø	5,8	Ø	48	100	199	8,9	2
33	24,0	106	100	150	70	16,8	18	68	103	225	13,6	2
34	20,0	71	193	100	58	0,6	87	75	116	196	9,7	2
35	24,1	84	245	200	Ø	0,5	101	41	75	151	16,1	2
36	34,7	117	125	150	12	14,8	77	50	82	261	9,6	2
37	34,7	92	180	180	Ø	2,1	30	115	139	139	12,0	2
38	28,3	81	145	120	Ø	8,8	Ø	8	22	152	10,6	3
39	35,2	115	240	150	Ø	2,2	Ø	6	17	132	8,3	5
40	24,5	87	270	115	68	1,8	Ø	19	40	115	20,1	5
41	23,9	89	100	100	26	0,6	22	33	94	149	7,6	5
42	26,0	58	112	150	Ø	1,6	Ø	18	42	95	10,6	5
43	28,8	116	160	200	Ø	7,2	81	120	143	262	16,0	5
44	32,8	101	100	115	Ø	0,2	Ø	23	46	184	9,1	6
45	36,8	115	90	100	Ø	12,0	Ø	10	25	163	9,4	6
46	30,1	86	23	54	61	0,8	Ø	10	30	198	8,2	6
47	20,6	92	100	125	72	5,0	14	24	47	224	13,3	6
48	25,8	99	185	180	Ø	10,6	28	35	60	99	11,6	6
49	25,7	108	115	130	Ø	6,4	Ø					6
50	28,4	115	48	50	Ø	0,2	Ø	14	32	113	6,4	6

	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
51	38,4	134	120	150	Ø	8,0	Ø	34	68	208	7,9	6
52	28,0	65	138	80	78	1,8	1	19	44	197	10,0	7
53	24,0	76	54	92	Ø	1,4	5	50	75	95	7,7	7
54	20,1	111	140	115	Ø	0,6	Ø	8	25	130	5,5	7
55	26,5	83	270	200	Ø	10,0	90	68	110	407	16,5	7
56	23,9	78	235	200	71	20,0	99	15	30	469	15,1	8
57	24,4	84	64	100	Ø	14,8	7	35	75	117	8,2	9
58	19,4	90	115	120	68		Ø	12	37	190	7,8	9
59	25,9	98	54	90	Ø	12,8	Ø	10	25	132	7,4	10
60	17,5	65	225	120	Ø	14,8	13	8	29	221	8,0	10
61	19,0	75	83	100	Ø	18,4	Ø	140	145	156	1,4	10
62	27,3	71	120	142	Ø	16,8	Ø	55	114	145	7,0	10
63	26,8	103	145	80	60	14,2	Ø	3	4	220	13,1	10
64	28,9	112	160	115	Ø	2,0	16	20	27	585	11,6	10
65	21,0	79	215	110	Ø	10,0	82	130	140	143	16,3	10
66	28,6	107	140	200	62	13,0	9	4	25	179	7,1	10
67	30,2	101	180	200	Ø	1,7	48	68	90	290	14,8	10
68	27,3	97	165	150	Ø	1,4	115	90	96	181	12,2	11
69	31,0	106	83	70	66	3,1	Ø	5	16	154	7,5	11
70	25,4	85	85	90	Ø	2,7	Ø	7	15	142	8,7	11
71	28,5	98	78	100	Ø	3,4	28	33	67	312	7,4	11
72	26,6	94	75	130	Ø	2,6	9	5	10	156	6,7	11
73	27,8	108	46	95	Ø	1,7	Ø	10	24	180	7,5	11
74	23,8	82	105	85	70	10,0	Ø	40	80	251	9,5	11
75	18,3	63	220	60	Ø	2,1	22	18	22	204	8,6	11
76	28,0	102	48	80	Ø	14,0	Ø	14	88	82	7,9	11
77	25,4	101	185	150		1,3	Ø	14	34	172	14,6	11
78	27,0	117	73	95	71	10,4	Ø	11	23	138	7,1	11
79	17,2	60	182	200	42	19,2	114	65	109	334	14,5	11
80	26,0	90	240	200	25	13,6	185	125	148	236	23,9	11
81	17,2	61	270	280	Ø	2,4	Ø	32	63	216	11,5	12
82	31,0	100	330	100	Ø		27	45	62	177	11,0	5
83	29,0	103	200	100	Ø		52	58	78	199	9,7	2
84	38,5	57	95	100	Ø		121	73	120	549	11,4	1

Erläuterungen zu Tabelle 2 :

Spalte 1 : laufende Nummer der Patienten
Spalte 2 : Stadium
Spalte 3 : A- bzw. B-Symptomatik
Spalte 4 : U = unbehandelt; B = behandelt;
C = komplette Remission
Spalte 5 : TEG-R
Spalte 6 : TEG-K
Spalte 7 : TEG-Max.
Spalte 8 : Celit-TEG-CR
Spalte 9 : Celit-TEG-CK
Spalte 10 : Celit-TEG-CMax.
Spalte 11 : Thrombinbildungstest
(Summe des 8- und 12-Minutenwertes)
Spalte 12 : Alkohol-Gel-Test
Spalte 13 : Fibrinogen
Spalte 14 : FSP
Spalte 15 : Euglobulin-Lyse-Zeit
Spalte 16 : AT III - immunologisch
Spalte 17 : AT III - funktionell
Spalte 18 : F VIII - immunologisch (F VIII:RAG)
Spalte 19 : F VIII - funktionell (F VIII:COAG)
Spalte 20 : Spontanaggregation (Winkel α_2)
Spalte 21 : β_2-Mikroglobulin
Spalte 22 : CRP
Spalte 23/24 : BSG 1. / 2. h
Spalte 25 : LDH
Spalte 26 : α_2-Globuline
Spalte 27 : Histologie

1 = M.H. - Mischtyp
2 = M.H. - nodulär-sklerosierend
3 = M.H. - lymphozytenreich
4 = M.H. - lymphozytenarm

5 = NHL - zentroblastisch
6 = NHL - lymphoblastisch
7 = NHL - immunoblastisch
8 = NHL - hohe Malignität, nicht näher differenziert

9 = NHL - lymphozytisch
10 = NHL - Immunozytome
11 = NHL - zentrozytisch-zentroblastisch
12 = NHL - niedrige Malignität, nicht näher differenziert

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. GASTPAR H. :
Maligne Geschwülste und Thrombosen
Med, Welt 37 : 1737-1741 (1976)

2. MARX R. :
Wichtige klinisch-haemostaseologische Phänomene bei Malignomen
19. Tag. Dtsch. Arb. gem. Blutgerinnungsforsch.
München 1975

3. DIENER L. :
Orign and distribution of venous thrombi studied by postmortem intraosseous phlebographie
In : Nicolaides A.N. : Thromboembolism
MTP Co. Lancester, 149 (1975)

4. KAIG K. :
Thromboembolifrekvensen i ett obduktionsmaterial
Svenska Läk. Tidu. 56 : 1437 (1959)

5. Mc. LACHLIN J., PATERSON J.C. :
Some basic observations on venous thrombosis and pulmonary embolism
Surg. Gynaecol. Obstet. 93 : 1-8 (1978)

6. DUPONT P.A. :
The problem of deep venous thrombosis and pulmonary embolism
In : Nicolaides A.N. : Thromboembolism
MTP Co. Lancester, (1975)

7. POPOV-CENIC S. :
Medikamentöse Thromboseprophylaxe
Med. Klin. 71 : 1221-1234 (1976)

8. Registrat General's : Statistical reviews of England and Wales (1941 - 1971) Part I Medical London Her Majesty's Stationary Office

9. JORNS U. :
Die Häufigkeit und die möglichen Einflußfaktoren der massiven Lungenembolie
Inaug. Diss., Frankfurt 1972

10. RÖTTGER P., JORNS U. :
Statistische Untersuchungen zur Lungenembolie-häufigkeit im Sektionsgut
Zbl. allg. Path. 114 : 106 (1971)

11. WEBER U., SCHÖNDORF T.H. :
Stand der Thromboseprophylaxe in der Orthopädie
Med. Welt 32 : 277-283 (1981)

12. KAKKAR V.V. :
Medical treatment of deep vein thrombosis
Brit. J. Hosp. Med. 6,7 : 741-750 (1971)

13. FLANC C., KAKKAR V.V., CLARKE M.B. :
Postoperative deep vein thrombosis, effect of intensive prophylaxis
Lancet I : 477 (1969)

14. WESSLER S. :
Mini-Dose-Heparin
Thrombos. Diathes. haemorrh. 34 : 718 (1975)

15. GRUBER U. :
Klin. Anästhesiologie und Intensivtherapie 9 :
17 (1975)

16. GALLUS A.S., HIRSH J., TUTTLE R.J. et al. :
Small subcutaneous doses of heparin in the prevention of venous thrombosis
N. Engl. J. Med. 288 : 545 (1973)

17. NICOLAIDES A.N., GORDON-SMITH I. :
A rational approach to prevention
In : Nicolaides A.N. : Thromboembolism
MTP Co. Lancester, 205-225 (1975)

18. MACINTYRE J.M.C., VASILESCU C., JONES R.B. :
Heparin versus Dextran in the prevention of deep vein thrombosis, A Multi-unit Controlled Trial
Lancet II : 118-120 (1974)

19. NICOLAIDES A.N., DUPONT P.A., DESAI S. :
Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing thrombosis after major surgery
Lancet II : 890 (1972)

20. KAKKAR V.V., CORRIGAN T., SPINDLER T. et al. :
The efficacy of low doses of heparin in the prevention of deep vein thrombosis following major surgery
Lancet II : 101 (1972)

21. SCHWARZ N., FEIGL W., NEUWIRTH E. et al. :
Venöse Thrombosen und Lungenembolien im Obduktionsgut
Wien. klin. Wschr. 13 : 423-429 (1976)

22. TROUSSEAU A. :
Phlegmasia alba dolens
In : Clinique médicale de l'Hôtel Dieux de Paris
Ballière, Paris 654 (1865)

23. VOLLMAR J., RÜDIGER H.D. :
Statistische Untersuchungen zur Häufigkeit von Lungenembolien und hämorrhagischen Infarkten im Obduktionsgut
Zbl. allg. Path 115 : 138-144 (1972)

24. AMBRUS J.L., AMBRUS C.M., MINK J.B. et al. :
Causes of death in cancer patients
J. Med. 6 : 61-71 (1975)

25. SPROUL E.E. :
Carcinoma and venous thrombosis
Am. J. Cancer 34 : 566 (1938)

26. FISH C., JONES A.W., GAMBILL W.D. :
Acute thrombophlebitis associated with carcinoma of stomach Gastroenterology 18 : 290-295 (1951)

27. FISHER M.M., HOCHBERG L.A., WILENSKY N.D. :
Recurrent thrombophlebitis in obscure tumor of lung
JAMA 147 : 1213-1216 (1951)

28. KENNEDY W.E. :
The association of carcinoma in the body and tail of the pancreas with multiple venous thrombi
Surgery 14 : 600 (1943)

29. Mc. KAY D.G., MANSELL H., HERTIG A.T. :
Carcinoma of the body of the pancreas with fibrin thrombosis and fibrinogenopenia
Cancer 6 : 862 (1953)

30. STORER J., KAZDAN P. :
The relation of the pancreas to blood coagulation
Surgery 33 : 683 (1953)

31. MARX R. :
Wichtige klinisch-haemostaseologische Phänomene bei Malignomen
In : Gastpar H. : Onkohaemostaseologie
Stuttgart-New York, Schattauer Verlag, 3-10 (1976)

32. O'MEARA R.A.Q. :
Coagulative properties of cancer
Ir. J. Med. Sci. 394 : 474 (1958)

33. O'MEARA R.A.Q., JACKSON R.D. :
Cytological observations on carcinoma
Ir. J. Med. Sci. 391 : 327-328 (1958)

34. O'MEARA R.A.Q., THORNES R.D. :
Some properties of cancer coagulative factor
Ir. J. Med. Sci. 423 : 106 (1961)

35. SVANBERG L. :
Thromboplastic activity of human ovarian tumors
Thromb. Res. 6 : 307-313 (1975)

36. GORDON S.G., FRANKS J.J., LEWIS B. et al. :
Cancer procoagulant A : A factor X activating procoagulant from malignant tissue

37. GOUAULT M. :
The procoagulant factor of leukemia promyelocytes
Brit. J. Haemat. 30 : 151 (1975)

38. MILLER S.P., SOONG B. :
Coagulation disorders in cancer, Part III Fibrinolysis and Inhibitors
Cancer 25 : 867-874 (1970)

39. WESSLER S., YIN E.T. :
Thrombosis in the prevention of vascular stasis
Am. J. Med. 33 : 648 (1962)

40. STEWART G.J. :
The intravascular generation of fibrinogen derivatives and the blood vessel wall in venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation
Thromb. Haemost. 38 : 831 (1977)

41. GODNIGHT S.H. :
Bleeding and intravascular clotting in malignancy : A review
Ann. NY Acad. Sci. 230 : 271-288 (1974)

42. BRUGAROLAS A., MINK J.B., ELAS E.G. et al. :
Correlation of hyperfibrinogenemia with major thromboembolism in patients with cancer
Surg. Gyn. et Obstr. 136 : 75-77 (1975)

43. COUNÉ A. :
Coagulopathies in patients with tumors
In : Klastersky J., Staquet M.J. : Medical complications in cancer patients
New York Raven Press 1981

44. LUKES R.J., TINDLE B.H. :
Immunoblastic lymphadenopathy, a hyperimmune entity resembling
Hodgkin's disease
N. Engl. J. Med. 292 : 1-8 (1975)

45. LENNERT K. :
Studium zur Histologie der Lymphogranulomatose
Frankfurt. Z. Path. 64 : 209-234 (1953)

46. COPPLESON L.W., FACTOR R.M., STRUM S.B. et al. :
Observer disagreement in the classification and histology of Hodgkin's disease
J. Nat. Cancer Inst. 45 : 731-740 (1970)

47. LENNERT K., MOHRI N., STEIN H. et al. :
The histopathology of malignant lymphoma
Brit. J. Haemat. 31 (Suppl.) : 193-203 (1975)

48. LENNERT K. :
Klassifikation und Morphologie der Non-Hodgkin-Lymphome
Haematologie und Bluttransfusion 18 : 145-166 (1976)

49. PIRINGER A. :
Kiel-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome
In : Stacher A., Höcker P. : Lymphknotentumoren
München-Wien-Baltimore, Urban & Schwarzenberg (1979)

50. LUKES R.J., COLLINS R.D. :
New approaches to the classification of the lymphoma
Brit. J. Cancer (Suppl. II) : 1-28 (1975)

51. UICC, TNM :
Klassifizierung der malignen Tumoren und Allgemeine Regeln zur Anwendung des TNM-Systems
Berlin-New York-Heidelberg, Springer Verlag (1976)

52. DORFMAN R.F. :
Classification of non-Hodgkin's lymphomas
Lancet 2 : 961 (1974)

53. SUN N.C.J., Mc. AFEE W.M., HUM G.J. et al. :
Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients
Am. J. Clin. Pathol. 71 : 10-16 (1979)

54. SUN N.C.J., BOWIE E.J., KAZNIR F.J. et al. :
Blood Coagulation Studies in Patients with Cancer
Mayo Clin. Proc. 49 : 636-641 (1974)

55. LOSITO R., BEAUDRY P., VALDERRAMA J.C. et al. :
AT III and factor VIII in patients with neoplasmas
Am. J. Clin. Pathol. 68 : 258-262 (1976)

56. DAVIS R.B., THEOLOGIDES A., KENNEDY B.J. :
Comparative Studies of Blood Coagulation and Platlet Aggregation in Patients with Cancer and Nonmalignant Diseases
Ann. Intern. Med. 71 : 67-80 (1969)

57. RASCHE H., DIETRICH M. :
Hemostatic Abnormalities associated with malignant diseases
Europ. J. Cancer 13 : 1053-1064 (1977)

58. CAPRINI J.A., ZUCKERMANN L., COHEN E. :
The Identification of accelerated coagulability
Thromb. Res. 9 : 167-180 (1976)

59. CAPRINI J.A., ZUCKERMANN L., COHEN E. :
Thrombelastographic Analysis of Patients with Cancer
Amest Diagnostica Vol. 30 (1979)

60. KAULLA E. von, KAULLA K.N. von :
Zur gerinnungsmäßigen Erfassung der Thrombosetendenz
Münch. med. Wschr. 116 : 1387-1396 (1974)

61. BREDDIN K.H., GRUN H., KRZYWANCK H.J. :
Zur Messung der "spontanen" Thrombozytenaggregation
Plättchenaggregationstest III
Methodik klin Wschr. 53 : 2 (1975)

62. COOPER E.H. :
Plasmaprotein-Profile bei Krebserkrankungen
Laboratoriumsblätter 30 : 1-14 (1980)

63. AGOSTINI A., MARASINI B., STABILINI R. et al. :
Multivariate analysis of serum protein assays in
chronic hepatitis and postnecrotic cirrhosis
Clin. Chem. 20 : 428-429 (1974)

64. COOPER E.H., BRUNNING R., ILLINGWORTH S. et al. :
Serial Measurement of $ß_2$-M., akute Phase reactant
proteins and the ESG in NHL and CLL
Biomedicine 29 : 154-158 (1978)

65. SPÄTI B., COOPER E.H., CHILD J.A. :
$ß_2$-Mikroglobulin in Lymphproliferative disorder
Lancet 2 : 897-898 (1978)

66. SPÄTI B., CHILD J.A., KERRUISH S.M. :
Behavior of Serum $ß_2$-M. and akute Phase reactant
Proteins in CLL
Acta haemat. 64 : 79-89 (1980)

67. AMOS R.S., COUSTABLE T.J., CROCKSON R.A. et al. :
Rheumatoid arthritis : relation of serum-C-reactive
Protein and ESG to radiographic changes
Br. Med. J. 1 : 195-197 (1977)

68. POULIK M.D. :
$ß_2$-M. : present status : in Trace components of plasma : isolation and clinical significance
Liss New York : 155-177 (1976)

69. WIBBELL L., EVRIN P.E., BERGGARD J. :
Serum $ß_2$-M. in renal diseases
Nephron. 10 : 320-331 (1973)

70. BERNIER G.M., CONRAD M.E. :
Catabolismus of human $ß_2$-M. by the rat kidney
Am. J. Physiol. 217 : 1356-1361 (1969)

71. PETERSON P.A., EVRIN P.E., BERGGARD J. :
Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria. Determination of urinary excretion of $ß_2$-M., albumin and total protein
J. Clin. Invest. 48 : 1189 (1969)

72. EVRIN P.E., WIBELL L. :
Serum $ß_2$-M. in various disorders
Clin. Chim. Acta 43 : 183-187 (1973)

73. SHUSTER J., GOLD P., PULIK M.D. :
$ß_2$-M. levels in cancerous and other disease states
Clin. Chim. Acta 67 : 307-313 (1976)

74. KIN K., SAHURABAYASHI J., KAWAI T. :
$ß_2$-M. levels of serum and ascitis in malignant diseases
Gann 68 : 427-434 (1977)

75. KITHIER K., CLJKA J., BELAMARIC J. et al. :
$ß_2$-M. : Occurence in fetal life and malignancy
Clin. Chim. Acta 52 : 293-299 (1974)

76. CHILD J.A., SPÄTI B., ILLINGWORTH S. et al. :
Serum $ß_2$-M. and C-reactive Protein in the monitoring of lymphomas
Cancer 45 : 318-326 (1980)

77. AMLOT P.L., ADINOLFI M. :
Serum $ß_2$-M. and its prognostic value in Lymphomas
Eur. J. Cancer 15 : 791-796 (1979)

78. CASSUTO J.P., KREBS B.P., VIOT G. et al. :
$ß_2$-M., a tumor marker of lymphoproliferative disorders
Lancet : 108-109 (1978)

79. MICHAEL J.G., DINGLE S., DI PERSIO L. et al. :
$ß_2$-M. in Human Tumors heterografted into Athymic Mice
Vox. Sang. 38 : 334-338 (1980)

80. SIMONSSON B., WIBELL L., NILSSON K. :
$ß_2$-M. in chronic lymphocytic leucemia
Scand. J. Haematol. 24 : 174-180 (1980)

81. KARLSSON F.A., GROTH T., SEGE K. et al.:
Turn over in humans of $ß_2$-mikroglobulin : the constant chain of HLA-antigens
Eur. J. Clin. Invest. 10 : 293-300 (1980)

82. NILSSON K., EVRIN P.E., WELSH K.J. :
Production of $ß_2$-M. by normal and alignant human cell lines and peripheral lymphocytes
Transplant. Rev. 21 : 54-84 (1974)

83. POULIC M.D. :
$ß_2$-Microglobulin : its Significance in Clinical Medicine
Vox. Sang. 38 : 323-327 (1980)

LEBENSLAUF

Am 1.2.1956 wurde ich, Birgit Kleine-Hakenkamp, als Tochter des Landwirtschaftsdirektors Dr. Heinrich Kleine-Hakenkamp und seiner Ehefrau Theodora, geb. Thiemann, in Fürstenberg geboren. Die Konfession ist rhömisch-katholisch.

1957 zogen meine Eltern nach Warendorf, wo ich zusammen mit meinem Bruder Norbert aufwuchs.

Von 1962 - 1966 besuchte ich die Volksschule in Warendorf. 1966 wechselte ich auf das neusprachliche Mädchengymnasium in Warendorf, wo ich am 7.6.1974 das Abitur ablegte.

Vom 1.10.1974 - 30.3.1975 leistete ich beim DRK Münster ein Freiwilliges soziales Jahr ab.

Am 1.4.1975 begann ich am Hygiene-Institut der Stadt Dortmund eine MTA-Ausbildung, die ich am 30.7.1977 mit dem Staatsexamen abschloß.

Vom 1.4.1977 - 30.10.1977 war ich als Medizinisch-Technische-Assistentin im Haematologischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik Münster tätig.

Das Medizinstudium begann ich 1977 in Münster und wechselte nach der ersten ärztlichen Vorprüfung nach Tübingen. Das Praktische Jahr leistete ich am St. Josef Krankenhaus in Wuppertal, Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf ab, wo ich im April 1983 das Staatsexamen (3. ärztliche Prüfung) ablegte.